

Vnitřní lékařství

4

2023
ROČNÍK 69

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLOČNOSTI

Indexováno v: EMBASE: Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



HLAVNÍ TÉMA – ULTRAZVUK VE VNITŘNÍM LÉKAŘSTVÍ – ZAOSTŘENO NA POINT-OF-CARE ULTRASONOGRAFII

Point-of-Care ultrasonografie ve vnitřním lékařství

Point-of-Care ultrasonografie – spolehlivost, vzdělávání

Kolik POCUS pro všechny české internisty?

Zkušenost s výcvikem Point-of-Care ultrazvukového vyšetření srdce
ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové

Implementace Point-of-Care ultrazvukového vyšetření ve všeobecném praktickém lékařství

Stanovisko expertního diskusního panelu I. odborné konference Point-of-Care ultrasonografie

Hluboká žilní trombóza – postavení ultrazvuku v diagnostice a dalším sledování pacientů

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

V prevenci demence je třeba se zaměřit na časnou a důslednou léčbu hypertenze

Osteomalacie

KAZUISTIKY

Dapagliflozin v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí

Prvé použitie podkožného C1 inhibítora v profylaxii atakov hereditárneho angioedému u tehotných pacientok na Slovensku

CO JE NOVÉHO...

Novinky v diabetologii 2022



Spojili jsme síly

Interní medicína pro praxi a Vnitřní lékařství pod jednou hlavičkou

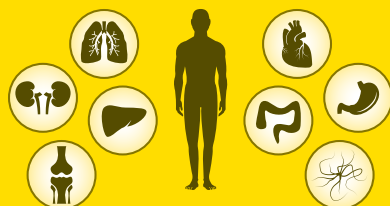
SOLEN
MEDICAL EDUCATION

KONGRES Z POHODLÍ DOMOVA

SLEDUJTE **ON-LINE**
PROGRAM VYCHÁZÍ
Z 18. KONFERENCE
INTERNÍ MEDICÍNY
PRO PRAXI



www.vysilame.tv/interna
1. KVĚTNA – 31. ŘÍJNA 2023



Kongres Interní medicína pro praxi

ON-LINE 2023

ODBORNÝ GARANT

prof. MUDr. Pavel Horák, CSc.

REGISTRACE A PŘÍSTUP

- na www.vysilame.tv/interna
- Registrační poplatek 600 Kč
- Video není nutné zhlédnout najednou, je možné se kdykoli ke sledování vrátit.
- Certifikáty jsou generovány automaticky po zhlédnutí požadovaného času.
- Vzdělávací akce je pořádána dle Stavovského předpisu ČLK č. 16. Účast bude ohodnocena **12 kredity** pro lékaře.

POŘADATEL A KONTAKT

- Solen, s. r. o., ve spolupráci s III. interní klinikou – nefrologickou, revmatologickou a endokrinologickou FN Olomouc
- Mgr. Vendula Pávková
mob.: +420 777 714 679
pavkova@solen.cz

Metabolické kostní choroby ve vnitřním lékařství

- Sekundární osteoporóza ve vnitřním lékařství – Horák P.
- Osteomalácie – Rosa J.
- Diabetes mellitus a kost – Karásek D.
- Osteoporóza v graviditě – Lokočová E.

Endokrinologie

- Endokrinní orbitopatie, současné možnosti léčby – Karásek D., Schovánek J., Karhanová M.
- Substituční léčba hypokortikalismu – Kršek M.

Novinky v interně

- Novinky v interně – Monhart Z.

Aktuality do vaší ordinace

- Léčba covidu-19 v roce 2023 z pohledu rizikových pacientů – Husa P.
Přednáška sponzorovaná společností Pfizer, spol. s r. o.
- Novinky v doporučeních pro léčbu chronického žilního onemocnění – Vlachovský R.
- Urogenitální infekce – kazuistiky II. – Emmer J.
- Diagnostika jaterního poškození. A kdy a proč zařadit do léčby ursodeoxycholovou kyselinu – Šmíd V.

Hepatologie

- PBC/PSC – myslíme na tyto diagnózy – Husová L.
- Pacient s cirhózou v ambulanci internisty – Brůha R.
- Časná diagnostika a léčba chronické virové hepatitidy C. Klinický doporučený postup – Urbánek P.
- NAFLD v ambulanci internisty – Šmíd V.

Geriatric

- Úskalí polyfarmakoterapie – kazuistiky – Matějková A.

Ambulantní internisté pro ambulantní internisty

- Návrh nových výkonů pro odbornost vnitřní lékařství – cesta z krize ambulantní interny? – Hauer T.
- Nejčastější nežádoucí účinky „internistické“ medikace – Monhart Z.
- POCT diagnostika v interních ambulancích – medicínský přínos a ekonomika – Hauer T.
- Optimální management pacientů s ICHS v interních ambulancích – Monhart Z.

Blok mladých internistů

- Předoperační příprava pacienta s diabetem – Škrha J.
- Střípky z nefrologie aneb co se v učebnicích nepíše – Orság J.
- Dyslipidemie z pohledu internisty – Šatný M.
- Diagnostika a léčba srdečního selhání v roce 2023 – Václavík J.

PROGRAM

PARTNEŘI



Ultrazvuk ve vnitřním lékařství – zaostřeno na Point-of-Care ultrasonografii

Ultrazvuk jako diagnostická metoda je dlouhodobě využíván internisty i specialisty řady odborností z vnitřního lékařství vzešlých. Tato vyšetření jsou již roky součástí některých vzdělávacích programů a následných kompetencí specialistů v daných oborech. V zavedeném pojetí „ultrazvuk“ vnímáme jako kompletní sonografické vyšetření určitého orgánu nebo orgánové soustavy (např. v kardiologii), nebo části těla (abdominální sonografie).

Novým termínem, se kterým se setkáváme v posledních letech, je Point-of-Care ultrasonografie (POCUS), a té se bude hlavní téma tohoto čísla časopisu Vnitřní lékařství věnovat především. POCUS je jiná filozofie využití ultrazvuku hned z několika důvodů: 1. sonografie v tomto pojetí představuje součást (rozšíření) fyzikálního vyšetření pacienta přímo v místě poskytování péče – v případě interny nejčastěji na příjmové ambulanci či urgentním příjmu, u lůžka na oddělení nebo na JIP. 2. Point-of-Care ultrasonografie je prováděna lékařem klinického oboru, který není (nemusí být) dedikovaným sonografistou. 3. ultrazvukové vyšetření je využíváno k odpovědi na konkrétní klinické otázky a jeho výsledek okamžitě ovlivňuje další diagnostický nebo terapeutický postup. Point-of-Care ultrasonografie se stal součástí klinické praxe řady zejména akutních oborů, a snahou našich sdělení je seznámit čtenáře

s využitím této metody především ve vnitřním lékařství. Další sdělení se věnují spolehlivosti této metody a také otázkám vzdělávání a následných kompetencí. I pro POCUS je nezbytný určitý definovaný stupeň erudice, aby vyšetření bylo přínosné a současně bezpečné.

Internisté nejsou jediným oborem, který ultrazvuk v tomto pojetí využívá. Kromě akutních oborů (urgentní medicína, intenzivní medicína) je perspektivní také využití sonografie praktickými lékaři. Proto jsme se rozhodli do tématu zařadit také článek, který se věnuje možnostem implementace Point-of-Care ultrasonografie ve všeobecném praktickém lékařství. Věříme, že větší využití této metody praktickými lékaři především jako diferenciativně diagnostického nástroje může mít pozitivní dopad i na naši odbornost, a odlehčit akutním a příjmovým interním ambulancím.

Poslední práce, kterou jsme do hlavního tématu zařadili, se věnuje postavení ultrazvuku v diagnostice a další sledování pacientů s hlubokou žilní trombózou. Znalost minimálně indikace a interpretace sonografie u tohoto onemocnění je pro všechny internisty nezbytností.

Za všechny autory Vám přejí inspirativní čtení o ultrazvuku, fonendoskopu internisty pro 21. století.

MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM



FACEBOOK

<https://www.facebook.com/SolenMedicalEducation/>

@SolenMedicalEducation



TWITTER

<https://twitter.com/MedicalSolen>

@MedicalSolen



LINKEDIN

<https://www.linkedin.com/company/solen-medical-education/>

#solenmedicaleducation

- » ODEMČENÉ **AKTUÁLNÍ ČLÁNKY**
 - » **PŘEHLED** O VZDĚLÁVACÍCH AKCÍCH
 - » UPOZORNĚNÍ NA **ZVÝHODNĚNÉ CENY**
 - » **SOUTĚŽE** O VSTUPENKY NA KONGRESY
 - » INFORMACE O **ON-LINE** KURZECH
 - » NOVINKY V **E-SHOPU**
- ... a mnoho dalšího

... **nenechte si ujít aktuální informace**
o možnostech medicínského vzdělávání

Obsah


 článek v e-verzi

EDITORIAL / EDITORIAL

Ultrazvuk ve vnitřním lékařství – zaostřeno na point-of-care ultrasonografii	
Zdeněk Monhart - - - - -	211

HLAVNÍ TÉMA / MAIN TOPIC

Point-of-Care ultrasonografie ve vnitřním lékařství	
Point-of-Care Ultrasound in internal medicine	
Zdeněk Monhart - - - - -	214

Point-of-Care ultrasonografie – spolehlivost, vzdělávání	
Point-of-Care Ultrasound – accuracy, education	
Roman Škulec - - - - -	223

Kolik POCUS pro všechny české internisty?	
How much POCUS for Czech internists?	
Zdeněk Monhart - - - - -	230

Zkušenost s výcvikem Point-of-Care ultrazvukového vyšetření srdce ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové	
The current training for non-echocardiographers in University Hospital Hradec Králové	
Petr Grenar, Jiří Nový, Karel Mědílek, Martin Jakl - - - - -	233

Implementace Point-of-Care ultrazvukového vyšetření ve všeobecném praktickém lékařství	
Implementation of Point-of-Care Ultrasound examination in general practice	
David Halata, Dušan Zhoř, Roman Škulec - - - - -	237


Stanovisko expertního diskusního panelu I. odborné konference Point-of-Care ultrasonografie	
Statement of the Expert Discussion Panel of the 1st Expert Conference on Point-of-Care ultrasound	
Roman Škulec, Martin Balík, Vladimír Černý, David Doležal, David Halata, Zdeněk Monhart, Martin Štěpán - - - - -	242

Hluboká žilní trombóza – postavení ultrazvuku v diagnostice a dalším sledování pacientů	
Deep vein thrombosis – the role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of patients	
Tomáš Hauer - - - - -	244

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

V prevenci demence je třeba se zaměřit na časnou a důslednou léčbu hypertenze	
In the prevention of dementia, the focus should be on early and consistent treatment of hypertension	
Miroslav Souček - - - - -	249

Osteomalacie	
Osteomalacia	
Jan Rosa - - - - -	254

 Osteoporóza u dospělých osob v klinické praxi (1): diagnostika a diferenciální diagnostika	
Osteoporosis in adults in clinical practice (1): diagnosis and differential diagnosis	
Vít Zikán	

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Dapagliflozin v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí	
Dapagliflozin in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction	
Terézia Švarcová - - - - -	261

Prvé použitie podkožného C1 inhibítora v profylaxii atakov hereditárneho angioedému u tehotných pacientok na Slovensku

Initial use of subcutaneous plasma-derived C1 inhibitor in prophylaxis of acute attacks of hereditary angioedema in pregnant patients in Slovakia

Katarína Hrubíšková, Miloš Jeseňák, Juraj Payer- - - - - 265



Dočasná oběhová nestabilita způsobená TIPS

Transient hemodynamic instability caused by TIPS

David Schneider, Vladimír Kojecký



Komplikácie po podaní mRNA vakcíny proti COVID-19 – kazuistika a krátky prehľad

Complications after administration of mRNA vaccine against COVID-19 – case report and short review

Ivan Varga, Peter Michalka, Jana Poláková Mištinová

CO JE NOVÉHO V... / NEWS IN...

Novinky v diabetologii 2022

News in diabetology 2022

Milan Flekač - - - - - 270

Připravujeme do Vnitřního lékařství

2023

5

- Interní komorbidity roztroušené sklerózy
- Důsledky vysoce supresivní léčby infekce HIV
- Substitučně-supresní léčba u pacientů po totální tyreoidektomii pro diferencovaný karcinom štítné žlázy – možná rizika léčby a adherence k současným doporučením
- Endoskopická a chirurgická léčba obezity
- Akutní poškození ledvin u pacientů s jaterní cirhózou
- Dyslipidemie z pohledu internisty
- Co je nového v pneumologii



VYJDE
V ZÁŘÍ

Point-of-Care ultrasonografie ve vnitřním lékařství

Zdeněk Monhart

Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Point-of-Care ultrasound (POCUS) je ultrazvukové vyšetření prováděné u lůžka pacienta lékařem klinického oboru. POCUS je vhodným nástrojem pro rychlou diagnostiku a sledování stavu u mnoha pacientů vyšetřovaných internisty na urgentních příjmech a lůžkových odděleních, svoje využití má i v ambulantní praxi. Vyšetřujícímu lékaři umožňuje doplnit fyzikální vyšetření o další informace získané v reálném čase, a představuje užitečný nástroj pro diferenciální diagnostiku řady akutních stavů, jako je šok, dušnost apod. POCUS hrudníku zahrnuje orientační posouzení srdeční funkce a zhodnocení plicního parenchymu, včetně vyloučení perikardiálního výpotku, pneumothoraxu nebo fluidothoraxu. Jedna z nejčastějších aplikací POCUS představuje posouzení stavu žilní náplně vyšetřením dolní duté žíly. Při vyšetření břicha by internista měl být minimálně schopen diagnostikovat tekutinu v dutině břišní a vyloučit městnání v dutém systému ledvin. POCUS pro internisty také zahrnuje vyšetření žilních kmenů v tříselech a podkolení k vyloučení proximální žilní trombózy. Ani při provádění běžných invazivních výkonů se dnes bez ultrazvuku u lůžka neobjedeme, ať se jedná o punkce ascitu nebo pleurálního výpotku, nebo kanylaci centrální žíly. Výhodou POCUS je okamžitá dostupnost vyšetření a možnost libovolného opakování vyšetření při sledování vývoje stavu pacienta.

Klíčová slova: POCUS, vnitřní lékařství, ultrazvuk srdce, ultrazvuk plic, ultrazvuk břicha.

Point-of-Care Ultrasound in internal medicine

Point-of-Care ultrasound (POCUS) is bedside ultrasound examination performed by a clinician. POCUS is a suitable tool for rapid diagnosis and monitoring of the condition of many patients examined by internists in emergency departments and inpatient departments. POCUS allows the examining physician to supplement the physical examination with additional information obtained in real time, and is a useful tool for differential diagnosis of a number of acute conditions (shock, shortness of breath, etc.). Chest POCUS includes an indicative assessment of cardiac function and evaluation of the lung parenchyma, including exclusion of pericardial effusion, pneumothorax or fluidothorax. One of the most common applications of POCUS is to assess the state of the venous filling by examining the inferior vena cava. When examining the abdomen, the internist should at least be able to diagnose fluid in the abdominal cavity and exclude congestion in the hollow system of the kidney. POCUS for internists also includes examination of main venous trunks to rule out proximal venous thrombosis. Even when performing conventional invasive procedures, we cannot do without ultrasound at the bedside, whether it is a puncture of ascites or pleural effusion, or cannulation of the central vein. The advantage of POCUS is the immediate availability of the examination and the possibility to repeat scans when needed for monitoring the patient's condition.

Key words: Point-of-Care ultrasound, internal medicine, cardiac ultrasound, lung ultrasound, abdominal ultrasound.

Úvod

Point-of-Care ultrasound (POCUS) významně rozšiřuje diagnostické schopnosti a na ně navazující terapeutické možnosti lékařů klinických

oborů. Vyšetřujícímu lékaři umožňuje rozšířit fyzikální vyšetření o další informace získané v reálném čase již při prvním kontaktu s pacientem. POCUS je odlišný od konvenčních ultrazvukových vyšetření, která

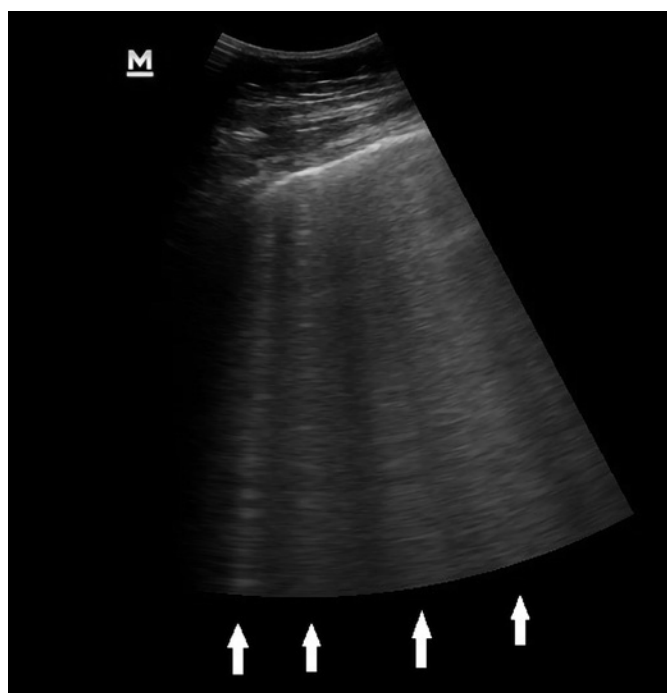
jsou prováděna dedikovanými specialisty (radiologové, kardiologové, angiologové), a jejich náplní je komplexní vyšetření dané anatomické oblasti, orgánu nebo orgánové soustavy. Za takovým vyšetřením se musí pacient zpravidla přesouvat na jiné pracoviště, a především nejsou dostupná okamžitě a kdykoli. Z tohoto pohledu je cílené použití ultrazvuku lékařem klinického oboru přímo u lůžka pacienta skutečný „game-changer“ a představuje zásadní inovaci ve využití ultrazvuku v běžné klinické medicíně (1). POCUS rozšiřuje diagnostické možnosti – je komplementární vyšetřovací metodou k fyzikálnímu vyšetření a dalším metodám, které používáme přímo u lůžka pacienta, jako je pulzní oxymetrie, EKG nebo základní Point-of-Care laboratorní vyšetření (POCT). Další odlišností proti zvyklému komplexnímu ultrazvuku, na které jsme byli zvyklí, je fakt, že POCUS často zahrnuje vyšetření více orgánových systémů a částí těla v jedné době. Typickým příkladem je diferenciální diagnostika u pacienta s akutní dušností zahrnující vyšetření plic, srdce i vyšetření žil dolních končetin. Výhodou ultrazvuku proti ostatním radiologickým vyšetřovacím metodám (rtg, CT) je také skutečnost, že pro pacienta ani personál nepředstavuje žádnou radiační zátěž, a proto může být tedy libovolně opakováno, což oceňují klinici především na pracovištích intenzivní péče. Není však metodou určenou pouze pro urgentní příjmy nebo JIP. Jeho šetrnost při použití přímo u lůžka (bez nutnosti zátěže pacienta transportem, čekáním na vyšetření s prodlouženým lačněním, podáváním kontrastní látky apod.) oceníme jistě u geriatrických pacientů, kteří představují významnou část hospitalizací na interním oddělení. Technologickou změnou, která umožnila rozvoj POCUS, je miniaturizace ultrazvukových přístrojů, která dosáhla velikosti tabletů a smartphonů, a jejich zlepšující se dostupnost. Bez ultrazvuku stabilně umístěného na JIP nebo urgentním příjmu nelze vyšetření provádět. POCUS můžeme definovat místem vyšetření (přímo u lůžka pacienta) a vyšetřujícím lékařem (klinický lékař akutních oborů), ale zásadní je pojetí této metody, která je využívána

cíleně k rychlé detekci zásadních patologií. POCUS je často „binárním“ ano-ne vyšetřením – buď zvažovanou diagnózu potvrdíme, nebo vyloučíme (samozřejmě v případě nejednoznačného nálezu je nutné ověření další diagnostickou metodou). POCUS představuje pro lékaře akutního oboru cenný diferenciálně diagnostický nástroj, který má ve svých rukou k okamžitému použití – z toho také vychází potřeba formulace správné klinické otázky, na kterou má vyšetření dát odpověď. Z povahy vnitřního lékařství vyplývá skutečnost, že internisté jsou jednou z odborností, která tato vyšetření uplatní u mnoha svých pacientů v celé řadě akutních stavů a složitých klinických situací. Proto je nutné zdůraznit, že i POCUS vyžaduje dostatečnou erudici lékaře, který ji bude používat, a vyšetřující musí znát limity metody i limity své zkušenosti, a v případě nejasnosti nebo nejednoznačného nálezu indikovat vyšetření dalším lékařem nebo jinou metodou.

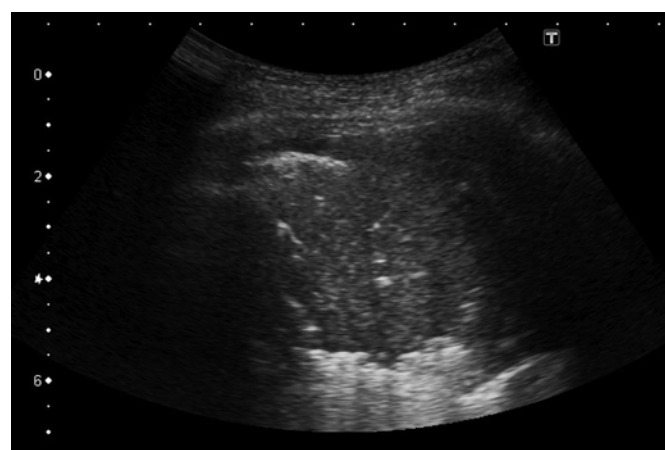
POCUS vyšetření hrudníku

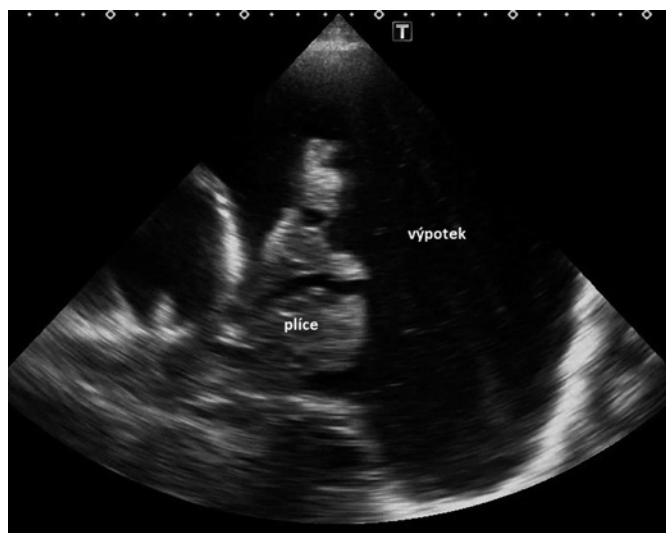
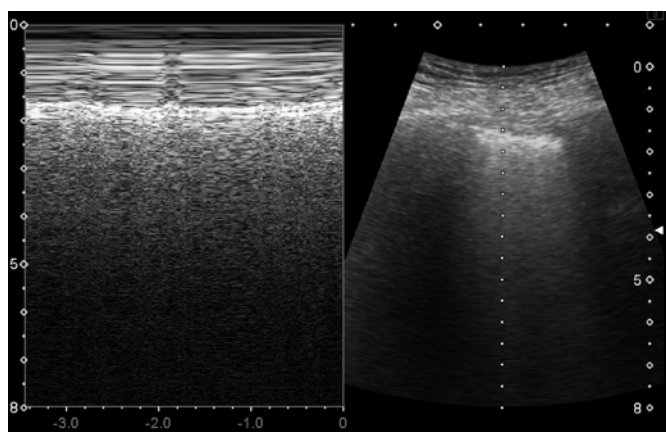
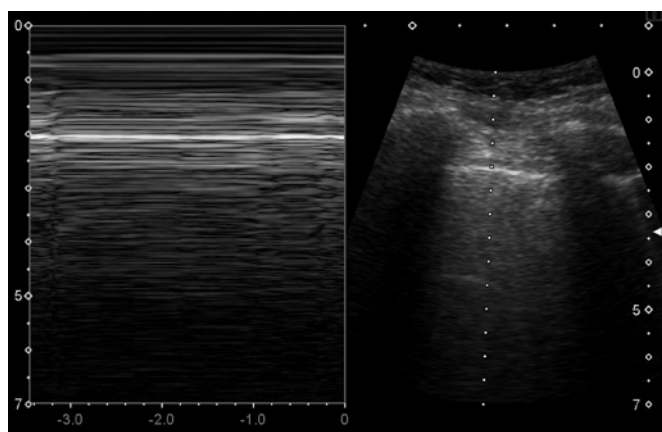
POCUS hrudníku pro běžnou praxi internistů zahrnuje vyšetření srdce, plic a pleurálního prostoru. Při vyšetření plic jsme po relativně rychlém zácikvu schopni v první řadě identifikovat přítomnost či nepřítomnost fluido-thoraxu nebo pneumothoraxu, dále posoudit možnou přítomnost intersticiálního syndromu (tedy rozlišit suchou a vlhkou plíc), případně nalézt obraz infiltrace plicní. Intersticiální syndrom představuje zmožnění tekutiny v interlobulárních septech a je patrný jako difuzní „plicní komety“ – B profil (Obr. 1). Oboustranná přítomnost intersticiálního syndromu v interní praxi nejčastěji znamená kardiální plicní edém, a tento nález je tak dobře využitelný v diferenciální diagnostice akutní dušnosti (2). Obraz konsolidace plicě můžeme nalézt, pokud je infiltrovaná oblast plicní tkáně v kontaktu s pleurou. Tak lze diagnostikovat pneumonii, viditelnou jako „hepatizace“ plicě s neostrým přechodem do vzdušné tkáně v hloubce (3) (Obr. 2). Při hodnocení plicních nálezů ultrazvukem jistě využijeme výhodu možnosti sledování dynamiky nálezů a reakce na léčbu bez nutnosti opakovaných rtg či CT vyšetření. Zcela zásadní ultrazvukovou dovedností, kterou by si všichni internisté měli osvojit, je posouzení přítomnosti nebo nepřítomnosti pleurální tekutiny. Detekce fluido-thoraxu je jednoznačnou doménou ultrazvukového vyšetření (Obr. 3). Hrudní sonografie vykazuje lepší senzitivitu a specificitu pro diagnostiku pleurální tekutiny než rtg vyšetření hrudníku, protože klasický rtg hrudníku může pominout přítomnost až 500 ml tekutiny (4).

Obr. 1. Plicní parenchym s B profilem



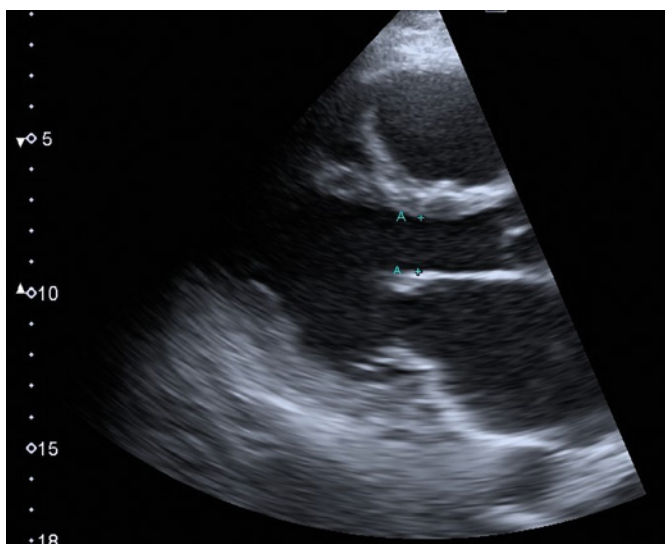
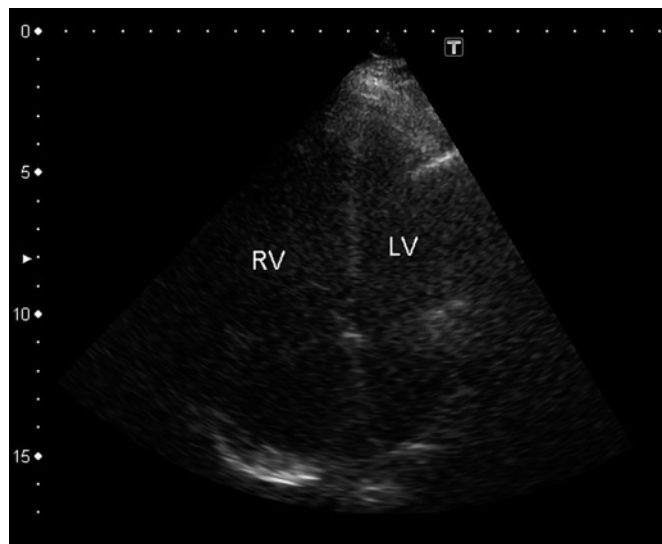
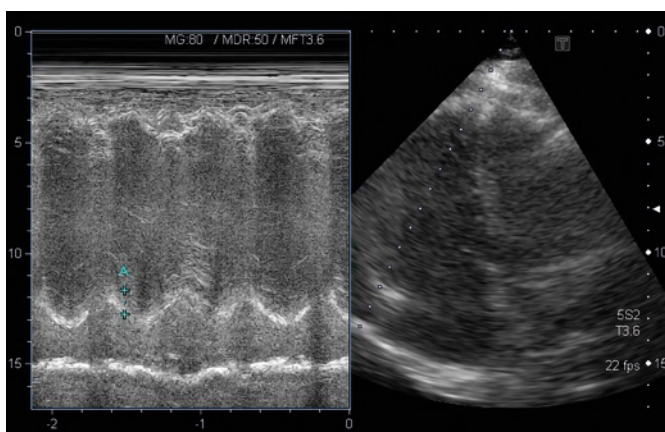
Obr. 2. Konsolidace plicní tkáně při pneumonii



Obr. 3. Velký pleurální výpotek**Obr. 4.** Lung sliding**Obr. 5.** Obraz normální plíce v M módu tzv. sea shore sign**Obr. 6.** Obraz pneumothoraxu v M módu, tzv. bar code sign

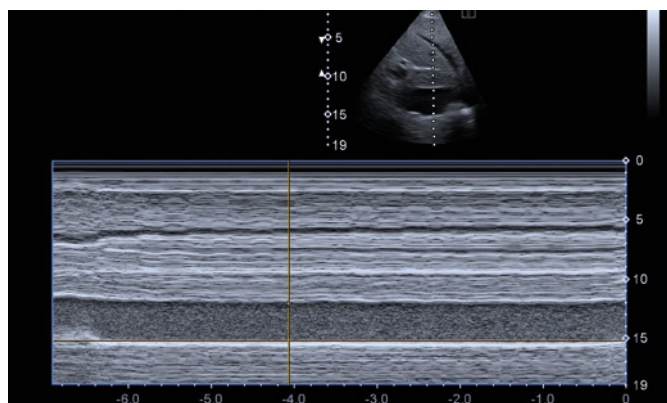
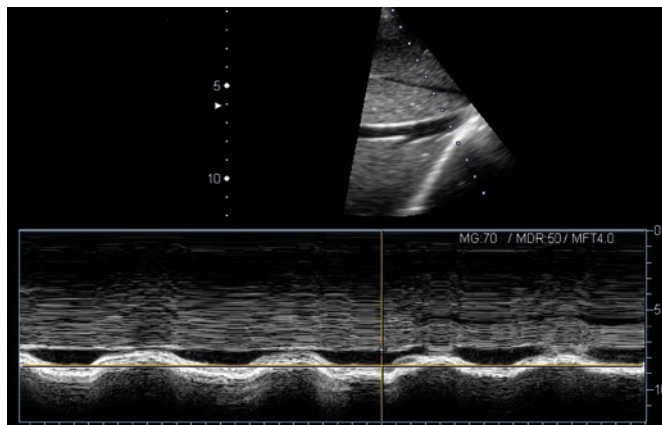
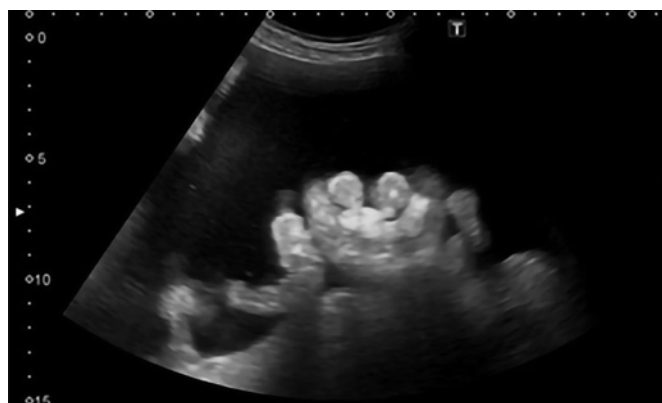
Zkušenější vyšetřující je schopen posoudit i kvalitu výpotku – zda se jedná o prostou tekutinu, hnis, nebo krev s koaguly. Diagnostika, resp. vyloučení pneumothoraxu, je dalším důležitým využitím ultrazvuku u lůžka pacienta nejen v intenzivní péči (5). Při vylučování pneumothoraxu hodnotíme přítomnost „lung slidingu“, což je typický kyvadlový pohyb způsobený posunem listů pleury po sobě v rámci dechového cyklu, který u pneumothoraxu nenalezneme (Obr. 4). Zásadní výhodou ultrazvuku v této indikaci představuje možnost detekce parciálního, ventrálně lokalizovaného pneumothoraxu, u kterého je senzitivita standardního rtg vyšetření hrudníku nízká. Při diagnostice pneumothoraxu kromě dvourozměrného vyšetření využijeme i M-mode, který bude mít zcela odlišný obraz v přítomnosti a nepřítomnosti pneumothoraxu (Obr. 5, 6). Jednoznačným potvrzením pneumothoraxu je pak nalezení tzv. „lung pointu“, což je rozhraní přítomnosti „lung sliding“ a jeho absence, tento nález je přítomen u parciálního pneumothoraxu v místě, kde dochází k separaci listů pleury vzduchem. Pro vyšetření plic a pleurálního prostoru používáme konvexní „abdominální“ sondu, cíleně pro zobrazení „lung sliding“ nebo povrchu pleury můžeme použít sondu lineární, která má díky vyšší frekvenci lepší rozlišovací schopnost – limitací je pak omezení na povrchně uložené struktury (vyšší frekvence sondy umožňuje lepší rozlišení na úkor penetrance do hloubky). Vyšetření

srdce v rámci POCUS nechce a ani nemůže nahrazovat komplexní echokardiografické vyšetření provedené kardiologem. Internista by však měl zvládnout zobrazit srdeční oddíly v základních projekcích (parasternální, apikální, subkostální), a posoudit přítomnost či nepřítomnost významnější dilatace srdečních oddílů, těžké systolické dysfunkce obou komor, a dále přítomnost či nepřítomnost perikardiálního výpotku. Jak již bylo uvedeno výše, vyšetření má poskytnout odpověď na konkrétní klinickou otázku – např. je přítomna významná porucha kontraktivity levé/pravé komory, která by mohla být příčinou aktuálního stavu pacienta? Systolickou funkci levé komory (LK) lze odhadnout z parasternální, apikální nebo subkostální projekce, optimální je samozřejmě využití více projekcí. Neprovádíme přesné stanovení ejekční frakce (LK), ale potřebujeme „kvalitativní“ informaci, zda je či není přítomna významnější porucha. Pokud bychom kromě odhadu chtěli při hodnocení systolické funkce LK v rámci POCUS použít nějaký kvantitativní parametr, můžeme změřit EPSS (early point septal separation). Jedná se o vzdálenost mezi otevřeným předním cípem mitrální chlopně a mezikomorovým septem v parasternální projekci na dlouhou osu. Vzdálenost větší než 0,7 cm svědčí pro významné snížení systolické funkce LK (6) (Obr. 7). Pro posouzení přítomnosti dilatace pravé komory (PK) lze použít poměr PK/LK při vyšetření ze čtyřdutinové apikální projekce – zjevná dilatace PK je

Obr. 7. Měření EPSS**Obr. 8.** Patologický poměr PK a LK**Obr. 9.** Měření TAPSE**Obr. 10.** Dilatace ascendentní aorty

přítomna, pokud je poměr PK/LK větší než 1 (7) (Obr. 8). Ke zhodnocení významné systolické dysfunkce PK použijeme opět jeden z kvantitativních parametrů – v M-mode změříme pohyb trikuspidálního anulu, tedy TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion). Pro dysfunkci PK svědčí hodnota této amplitudy pohybu trikuspidálního anulu nižší než 1,7 cm, dále bývá patrný pouze minimální pohyb volné stěny pravé komory, případně oploštění mezikomorového septa z parasternální projekce (8) (Obr. 9). V rámci orientačního vyšetření srdce je užitečné též zhodnocení průměru kořene a ascendentní aorty – zjevná dilatace může vyšetřujícího lékaře nasměrovat k úvaze o aneuryzmatu ascendentní aorty s možnou disekcí či rupturou a k indikaci dalšího cíleného vyšetření, tedy CT angiografie (Obr. 10). Přítomnost či nepřítomnost perikardiálního výpotku je nezbytnou součástí při POCUS, které může provést internista – zásadní informací pro nás je velikost perikardiálního výpotku, který bude určující pro jeho hemodynamický dopad (Obr. 11). Přesnější posouzení takového nálezu, stejně jako zhodnocení významnosti chlopenních vad či detailní popis přítomných ložiskových poruch kontraktility myokardu, je již doménou specialisty – kardiologa. V rámci POCUS standardně ještě doplňujeme posouzení průměru a kolapsibility dolní duté žíly (DDŽ) ze subkostální projekce. Toto vyšetření slouží k základnímu odhadu cirkulujícího objemu. Pro hypovolemii svědčí průměr

DDŽ menší než 1,5 cm s kolapsem v inspirii o více než 50 %, a pro hypovolemii hovoří průměr DDŽ nad 2,5 cm bez naznačené respirační variability (Obr. 12, 13). Zhodnocení kalibru a respiračního kolapsu dolní duté žíly dovoluje provést kvalifikovaný odhad výše tlaku v pravé síni (< 1,5 cm: 0–5 mm Hg; 1,5–2,5 cm a inspirační kolaps \geq 50 %: 5–10 mm Hg; 1,5–2,5 cm a inspirační kolaps \leq 50 %: 10–15 mm Hg; > 2,5 cm a inspirační kolaps \leq 50 %: 15–20 mm Hg) (9). Obraz dilatované rigidní DDŽ může být však přítomen i při významné plicní embolizaci nebo při srdeční tamponádě, ale tyto patologie jsou v rámci dif. dg. patrné i z orientačního ultrazvukového vyšetření srdce. Pro vyšetření srdce v rámci POCUS je optimální sektorová sonda používaná při standardním echokardiografickém vyšetření, ale není nezbytnou podmínkou, ze základních projekcí lze většinu pacientů bazálně vyšetřit i konvexní „abdominální“ sondou. Základní odhad srdeční funkce již nezahrnuje Dopplerovské vyšetření, samozřejmě možnost doplnění této modality je vždy výhodou, ale představuje již vyšší úroveň kompetence a vyžaduje zkušenějšího vyšetřujícího s větší praxí.

Obr. 11. Velký perikardiální výpotek**Obr. 13.** Dilatovaná rigidní dolní dutá žíla**Obr. 12.** Kolabující dolní dutá žíla**Obr. 14.** Objemný ascites

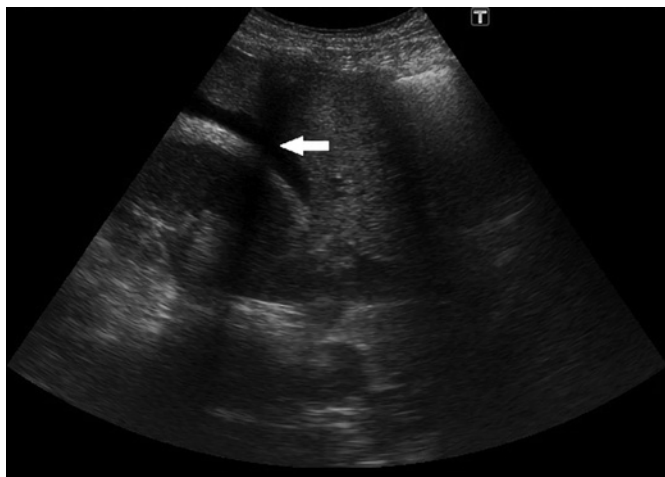
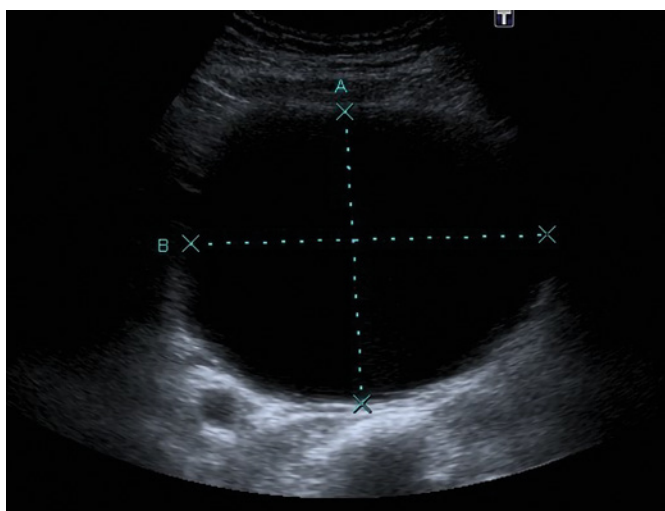
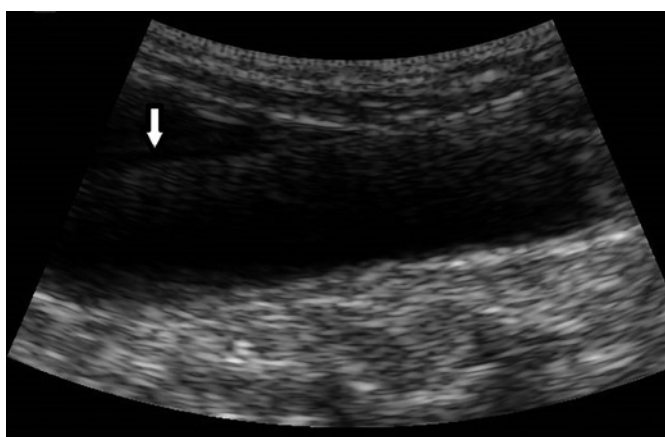
POCUS vyšetření břicha

Ultrazukové vyšetření je historicky řadou internistů prováděno ve formě komplexní abdominální sonografie, podrobné ultrazukové vyšetření všech orgánů břišní dutiny však vyžaduje velkou erudici. V rámci POCUS proto v rámci břicha využijeme cíleně pouze některé vyšetřovací modality, které splňují podmínky pro základní vyšetřovací kompetence v rámci POCUS – především jsou snadno „naučitelné“ pro všechny internisty a pro udržení kompetence stačí relativně malý objem následující praxe. Rozsah POCUS vyšetření v oblasti břicha se v různých doporučeních a vzdělávacích programech liší. Minimálním požadavkem je posouzení přítomnosti volné tekutiny v břišní dutině. Diagnostika objemného ascitu je snadným vyšetřením a často v takovém případě následně využijeme ultrazuk i k bezpečnému provedení punkce (Obr. 14). V rámci POCUS kompetencí bychom měli zvládnout i detekci menšího množství tekutiny, což zahrnuje vyšetření ve všech abdominálních kvadrantech s důrazem na vyšetření Morrisonova prostoru mezi játry a pravou ledvinou (Obr. 15). Další ultrazukovou kompetencí, kterou internisté v běžné praxi využijí prakticky v každodenní praxi, je posouzení přítomnosti nebo nepřítomnosti obstrukce vývodných cest močových. Minimem je požadavek na vyloučení městnání v dutém systému ledvin posouzením velikosti centrálního echokomplexu a také zhodnocení náplně močového měchýře (10) (Obr. 16, 17). Ultrazuk ledvin totiž jednou ze základních vyšetřovacích metod při diferenciální

diagnostice pacientů prezentujících se oligurií nebo anurií. V těchto případech má diagnóza vývodných cest močových zřejmě terapeutické konsekvence, a to nejen u pacientů s oligoanurickým renálním selháním, ale také v případech infekce močových cest nebo sepse nejasného původu. Z oblasti abdominální sonografie bychom mohli uvést další vyšetření, která jsou v některých vzdělávacích programech řazena mezi kompetence vhodné pro internisty v rámci POCUS: posouzení přítomnosti dilatace žlučových cest, konkrementů ve žlučníku, velikost sleziny, dilatace tenkého střeva, diferenciální diagnostika hmatné rezistence v dutině břišní – solidní hmota/tekutina (11). Schopnost vizualizace abdominální aorty, resp. detekce jejího aneuryzmatu, může být užitečná při diferenciální diagnostice u pacienta s bolestí břicha. Abdominální ultrazukové vyšetření může být znesnadněno omezenou vyšetřitelností konkrétního pacienta, a v takovém případě je nutno mít na paměti základní pravidlo zodpovědného používání POCUS: buď je daný nález jednoznačný (je přítomen/není přítomen), nebo musíme doplnit další vyšetření, kterým bude v takovém případě nejspíše komplexní abdominální sonografie provedená specialistou nebo CT vyšetření.

POCUS vyšetření cév

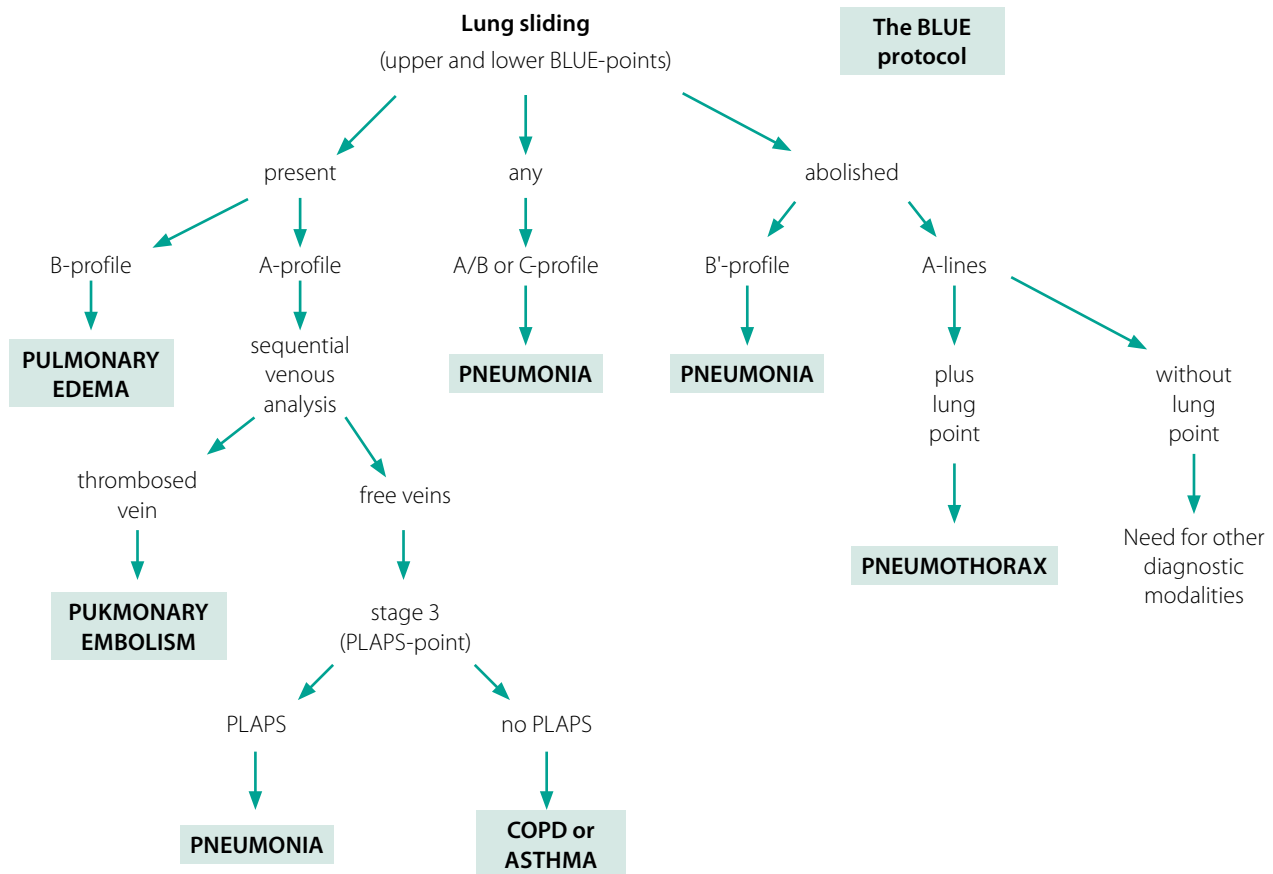
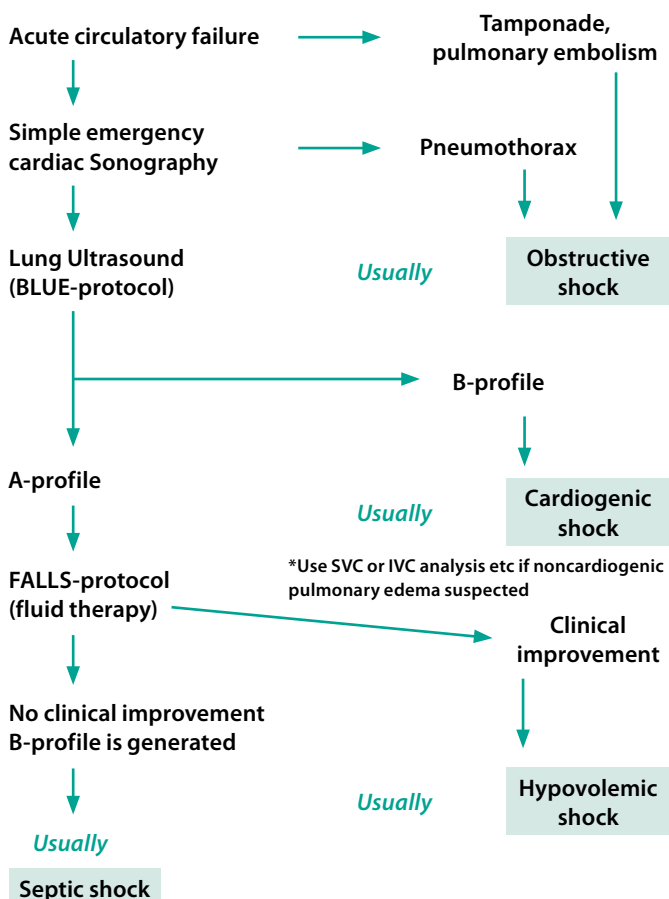
Další užitečnou a pro internisty široce využitelnou ultrazukovou kompetencí je diagnostika proximální žilní trombózy, opět využitelná u interních pacientů v rámci diferenciální diagnostiky u pacientů s dušností a/nebo jednostranným otokem dolní končetiny. Při vyšetření žilních kmenů na stehně a v podkolení lze posoudit přítomnost či ne-

Obr. 15. Tekutina v Morrisonově prostoru**Obr. 16.** Dilatace dutého systému ledviny a ureteru při subrenální obstrukci**Obr. 17.** Dilatovaný močový měchýř**Obr. 18.** Dilatovaná nestlačitelná femorální žíla s trombem**Obr. 19.** Katétr v centrální žíle

přítomnost významnější žilní trombózy (12). Její vyloučení spočívá ve verifikaci zachovaného lumen žíly a jeho stlačitelnosti při přímém tlaku sondou. Při přítomnosti trombu je žíla nestlačitelná a v lumen může být v pozdějších fázích patrný echogenní trombus (Obr. 18).

Výkony pod ultrazvukovou navigací

POCUS v rámci vnitřního lékařství nepředstavuje pouze diagnostický nástroj, ale představuje dnes již nezbytnou pomůckou při provádění řady invazivních výkonů. Punkce či drenáž výpotků (fluidothoraxu či ascitu, a případně také perikardiální tekutiny) jsou jednoznačně bezpečnější s ultrazvukovou navigací a bez ní by neměly být prováděny (13). Na jednotkách intenzivní péče využíváme ultrazvuk v každodenní praxi rovněž při zajištění cévních vstupů pod přímou nebo nepřímou UZ kontrolou – při přímé kontrole během procedury přímo sledujeme zavedení jehly, vodiče a kanyly do žíly/arterie, při nepřímé kontrole kanylujeme minimálně po předchozím ozřejnění průběhu cévy (Obr. 19). Rutinní zavádění centrálního žilního katétru s využitím ultrazvuku by dnes již mělo být standardním postupem (14). Během zavádění centrálního žilního katétru využijeme ultrazvuk nejen pro navigaci při vlastní punkci žíly, ale toto vyšetření představuje také komplexní metodu k ověření nepřítomnosti postpunkčních komplikací – postup k vyloučení pneumothoraxu je zmíněn výše a k ověření správné polohy

Obr. 20. BLUE protokol u pacienta s dušností**Obr. 21.** FALLS protokol u pacienta v šoku**The FALLS-protocol (Schematic decision tree)**

hrotu katétru využijeme zobrazení okamžitého přítoku kontrastní látky (např. agitovaného fyziologického roztoku) do pravé síně po podání do centrální žilní linky (15). Pro tyto ultrazukové metody je výhodou možnost využití lineární „vaskulární“ sondy, nicméně pokud ji nemáme k dispozici, lze i na tyto aplikace opět využít konvexní sondu.

POCUS v diferenciální diagnostice akutních stavů

POCUS neslouží pouze k diagnostice jednotlivých patologií, ale je především okamžitě dostupným diferenciálně diagnostickým nástrojem u řady akutních stavů ve vnitřním lékařství. Snad nejčastějším příkladem je diferenciální diagnostika akutní dušnosti. Takoví pacienti představují významný podíl případů na interních příjmových ambulancích. Základní ultrazukové vyšetření podle BLUE protokolu představuje typický příklad využití této metody v rychlé diagnostice u akutního pacienta (16) (Obr. 20). Algoritmus vyšetření je vedený postupným vylučováním/potvrzováním patologií, které mohou být příčinou tohoto stavu, zahrnuje stanovení přítomnosti či nepřítomnosti pneumothoraxu nebo významného fluido-thoraxu, obrazu městnání nebo pneumonie. Doplnujícím krokem je vyšetření žilních kmenů na dolních končetinách, kdy případný nález proximální žilní trombózy (při normálním sonografickém nálezu na plících) směřuje k diagnóze žilního tromboembolismu jako příčiny stavu. POCUS u pacienta s akutní dušností může být doplněn (již mimo BLUE protokol) o základní echokardiografické projekce – k odhadu funkce levé i pravé komory, zhodnocení jejich poměru a přítomnosti či nepřítomnosti významného perikardiálního výpotku. Tento postup přímo u lůžka šetří čas, redukuje potřebu rentgenových vyšetření a ve svém důsledku dia-

gnostiku také zpřesňuje. Vyšetřovací postupy založené na využití odhadu systolické funkce při současném sonografickém zhodnocení přítomnosti městnání v plicním parenchymu prokazují vysokou senzitivitu a přispívají ke zrychlení diagnostiky u pacientů s akutním srdečním selháním (17). Další aplikací POCUS ve vnitřním lékařství je diferenciální diagnostika u pacienta s bolestí na hrudi. Ta zahrnuje posouzení přítomnosti poruch kontraktility myokardu, dilatace kořene aorty, přítomnosti perikardiálního výpotku, infiltrace plicní tkáně nebo přítomnosti tekutiny v pleurální dutině. Využití ultrazvuku u takového pacienta na urgentním příjmu může přispět k rozhodnutí mezi kardiální a nekardiální příčinou obtíží, případně nasměřovat další již cílenou diagnostiku. Další POCUS vyšetřovací protokoly (FALLS, RUSH) slouží pro rychlou diferenciální diagnostiku šokových stavů na příjmových odděleních a mohou být využívány také v přednemocniční péči (18) (Obr. 21).

LITERATURA

- Weile J, Brix J, Moellekaer AB. Is point-of-care ultrasound disruptive innovation? Formulating why POCUS is different from conventional comprehensive ultrasound. *Crit Ultrasound J*. 2018 Oct 1;10(1):25.
- Chiu L, Jairam MP, Chow R, et al. Meta-Analysis of Point-of-Care Lung Ultrasonography Versus Chest Radiography in Adults With Symptoms of Acute Decompensated Heart Failure. *Am J Cardiol*. 2022 Jul 1;174:89-95.
- Staub LJ, Mazzali Biscaro RR, Kaszubowski E, et al. Lung Ultrasound for the Emergency Diagnosis of Pneumonia, Acute Heart Failure, and Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease/Asthma in Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Emerg Med*. 2019 Jan;56(1):53-69.
- Eibenberger KL, Dock WI, Ammann ME, et al. Quantification of pleural effusions: sonography versus radiography. *Radiology*. 1994 Jun;191(3):681-4.
- Alrajab S, Youssef AM, Akkus NI, et al. Pleural ultrasonography versus chest radiography for the diagnosis of pneumothorax: review of the literature and meta-analysis. *Crit Care*. 2013 Sep 23;17(5):R208.
- McKaigney CJ, Krantz MJ, La Rocque CL, et al. E-point septal separation: a bedside tool for emergency physician assessment of left ventricular ejection fraction. *Am J Emerg Med*. 2014 Jun;32(6):493-7.
- Weekes AJ, Thacker G, Troha D, et al. Diagnostic Accuracy of Right Ventricular Dysfunction Markers in Normotensive Emergency Department Patients With Acute Pulmonary Embolism. *Ann Emerg Med*. 2016 Sep;68(3):277-91.
- Daley JL, Dwyer KH, Grunwald Z, Shaw DL, et al. Increased Sensitivity of Focused Cardiac Ultrasound for Pulmonary Embolism in Emergency Department Patients With Abnormal Vital Signs. *Acad Emerg Med*. 2019 Nov;26(11):1211-1220.
- Ciozda W, Kedan I, Kehl DW, et al. The efficacy of sonographic measurement of inferior vena cava diameter as an estimate of central venous pressure. *Cardiovasc Ultrasound*. 2016 Aug 20;14(1):33.

Závěr

Použití Point-of-Care ultrazvuku jako součásti vyšetření přímo u lůžka pacienta významně rozšiřuje naše diagnostické možnosti u řady akutních stavů ve vnitřním lékařství. Internisté jej využijí k doplnění fyzikálního vyšetření především u pacientů s dušností, bolestmi na hrudi nebo šokovými stavy v rámci iniciální diferenciální diagnostiky, použití této metody v průběhu hospitalizace navíc umožňuje průběžně sledovat stav pacienta a řídit jeho léčbu bez nadbytečné zátěže. Ultrazuková navigace v neposlední řadě napomáhá při bezpečném provedení některých invazivních procedur. Schopnost spolehlivě provést alespoň základní sonografickou diagnostiku významně rozšiřuje naše medicínské schopnosti a diagnostické možnosti.

- Wong C, Teitge B, Ross M, Young P, et al. The Accuracy and Prognostic Value of Point-of-care Ultrasound for Nephrolithiasis in the Emergency Department: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2018 Jun;25(6):684-698.
- Torres-Macho J, Aro T, Bruckner I, et al; EFIM's ultrasound working group. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med*. 2020 Mar;73:67-71.
- Falster C, Jacobsen N, Coman KE, et al. Diagnostic accuracy of focused deep venous, lung, cardiac and multiorgan ultrasound in suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2022 Jul;77(7):679-689.
- Mercaldi CJ, Lanes SF. Ultrasound guidance decreases complications and improves the cost of care among patients undergoing thoracentesis and paracentesis. *Chest*. 2013 Feb 1;143(2):532-538.
- Franco-Sadud R, Schnobrich D, et al; SHM Point-of-care Ultrasound Task Force; Soni NJ. Recommendations on the Use of Ultrasound Guidance for Central and Peripheral Vascular Access in Adults: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med*. 2019 Sep;14(9):E1-E22.
- Wilson SP, Assaf S, Lahham S, Subeh M, Chiem A, Anderson C, Shwe S, Nguyen R, Fox JC. Simplified point-of-care ultrasound protocol to confirm central venous catheter placement: A prospective study. *World J Emerg Med*. 2017;8(1):25-28.
- Lichtenstein DA, Mezière GA. Relevance of lung ultrasound in the diagnosis of acute respiratory failure: the BLUE protocol. *Chest*. 2008 Jul;134(1):117-25.
- Zanobetti M, Scorpiniti M, Gigli C, et al. Point-of-Care Ultrasonography for Evaluation of Acute Dyspnea in the ED. *Chest*. 2017 Jun;151(6):1295-1301. Lichtenstein DA. BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest*. 2015 Jun;147(6):1659-1670.



2. kongres diabetologie pro praxi

31. 1. 2024
HOTEL FLORA, OLOMOUC



SAVE
THE
DATE

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

Diabetes mellitus

... a novinky ve farmakoterapii

... a oční komplikace

... využití nejnovějších technologií

Diskuzní panel:
Diabetická noha

MÍSTO KONÁNÍ: HOTEL FLORA
(CENTRAL PARK FLORA)
Krapkova 439/34, 779 00 Olomouc



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**[™]

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

 **PRO.MED.CS**
Praha a. s.

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Point-of-Care ultrasonografie – spolehlivost, vzdělávání

Roman Škulec

Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem, Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Fakulta zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

Výukové pracoviště Point-of-Care ultrasonografie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

Přehledový článek zpracovávající problematiku spolehlivosti Point-of-Care ultrasonografie a vzdělávání v této metodě v různých oborech medicíny.

Klíčová slova: Point-of-Care ultrasonografie, spolehlivost, vzdělávání.

Point-of-Care Ultrasound – accuracy, education

A review article discussing the reliability of Point-of-Care ultrasound and education in this method in various fields of medicine.

Key words: Point-of-Care Ultrasound, reliability, education.

Úvod

Point-of-Care ultrasonografie (POCUS) se stává stále důležitějším nástrojem v různých oborech medicíny. Principem metody je okamžité vyšetření pacienta, u kterého si klademe nějakou diagnostickou nebo terapeutickou otázku na místě, kde se právě nachází. Vyšetření je provedeno přenosným ultrazukovým přístrojem a výsledek vyšetření se stává součástí klinického rozhodování v reálném čase. V medicíně se POCUS používá k hodnocení široké škály stavů při onemocnění různých orgánových systémů, u pacientů s různými akutními nebo chronickými symptomy nebo syndromy, u stavů s různou závažností od kriticky nemocných a pacientů se srdeční zástavou až po běžná lehká poranění muskuloskeletálního systému.

V tomto článku se autor zabývá využitím POCUS v medicíně, spolehlivostí POCUS vyšetření a vzděláváním a kompetencemi pro metodu POCUS.

Využití POCUS v různých oborech medicíny

V historickém kontextu byla prvním oborem medicíny, který začal využívat POCUS, urgentní medicína. V dalších letech docházelo k postupné implementaci v dalších akutních, ale i neakutních odbornostech (1).

Tabulka 1 shrnuje základní využití POCUS v různých oborech medicíny.

Metoda POCUS se stala pevnou součástí vnitřního lékařství. Zatímco v urgentní medicíně slouží POCUS zejména jako nástroj pro primární diagnostiku kriticky i nekriticky nemocných, ve vnitřním lékařství je velký potenciál k využití POCUS pro zvýšení spolehlivosti opakovaného klinického vyšetření v nemocnici nebo v ambulanci, pro monitorování efektu léčby a detekci komplikací léčby, pro vyhodnocování závažnosti stavu nemocných vzhledem k typu další péče (standardní oddělení, jednotka intenzivní péče) a pro navigaci diagnostických a terapeutických intervencí (2).

Tab. 1. Základní využití POCUS v různých oborech medicíny

Specializace	Využití POCUS
Anesteziologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ navigace zajištění přístupu do cévního řečiště ■ navigace při regionální anestezii ■ perioperační hodnocení kardiopulmonálního statusu ■ primární vyšetření kriticky nemocných
Intenzivní medicína	<ul style="list-style-type: none"> ■ diferenciální diagnostika šoku a akutního respiračního selhání ■ hemodynamické monitorování ■ identifikace komplikací kritického onemocnění ■ mezioborová aplikace všech dalších vyšetření, které mohou být užitečné (celotělový POCUS) ■ navigace intervencí
Urgentní medicína	<ul style="list-style-type: none"> ■ primární vyšetření u kardiovaskulárních syndromů a symptomů ■ primární vyšetření u onemocnění spojených s dalšími orgánovými systémy (celotělový POCUS) ■ odlišení kritických a nekritických stavů ■ navigace intervencí
Vnitřní lékařství	<ul style="list-style-type: none"> ■ primární vyšetření pacientů s netraumatickými symptomy a syndromy ■ sledování efektu léčby v nemocnici i v ambulanci ■ navigace intervencí
Chirurgie	<ul style="list-style-type: none"> ■ perioperační diagnostika ■ pooperační monitorování
Traumatologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ primární rychlé vyšetření pacientů se závažným úrazem ■ diagnostika poranění skeletu, kloubů a měkkých tkání
Pneumologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ primární diagnostika onemocnění plic ■ sledování pacientů s chronickým onemocněním plic v nemocnici i v ambulanci
Infektologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ identifikace zdroje infekce ■ diagnostika a monitorování sepse a septického šoku ■ navigace intervencí
Ortopedie a rehabilitační medicína	<ul style="list-style-type: none"> ■ vyšetření muskuloskeletálního systému
Oftalmologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ vyšetření sítnice ■ identifikace cizího tělesa
Pediatric	<ul style="list-style-type: none"> ■ všechny aplikace u dospělých modifikované pro dětský věk
Angiologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ diagnostika onemocnění žilního a arteriálního systému ■ sledování pacientů s chronickým onemocněním žilního a arteriálního systému
Dermatologie	<ul style="list-style-type: none"> ■ vyšetření kůže a měkkých tkání
Neurologie a neurochirurgie	<ul style="list-style-type: none"> ■ neurosonologie

POCUS – Point-of-Care ultrasonografie

Spolehlivost POCUS

Celkovou obecnou spolehlivost POCUS nelze jednoznačně určit. Záleží především na:

- tom, co je kritérium hodnocení spolehlivosti,
- typu vyšetření (vyšetřovaný orgán, tělesný kompartment nebo protokol),
- rozsahu vyšetření,
- množství potenciálních nálezů vysvětlujících klinickou indikaci vyšetření,
- typu přístroje, kterým vyšetřujeme,
- zkušenosti vyšetřujícího,

- okolních podmínek, za kterých vyšetřujeme, a času, který máme na vyšetření k dispozici.

Kritérium spolehlivosti je důležitá součást hodnocení spolehlivosti a úzce souvisí s principy POCUS. V případě konvenčního ultrasonografického vyšetřování je obvyklým kritériem spolehlivosti porovnání s jiným expertním vyšetřením nebo se zobrazovacím zlatým standardem. V případě POCUS, vzhledem k tomu, že POCUS je úzce spjato s klinickým kontextem a s bezprostředním klinickým rozhodováním, to může být totéž, ale kritériem může být i vliv na finální klinické rozhodnutí či dokonce vliv na prognózu pacienta. Ve velké většině však máme k dispozici pouze porovnání s expertním vyšetřením nebo jinou zobrazovací metodou. Prognostické údaje jsou k dispozici například pro POCUS prováděný během srdeční zástavy a pro náhle vzniklou dušnost (3, 4).

Spolehlivost vyšetření je ovlivněná četností předpokládaného patologického nálezu v populaci, množstvím možných nálezů vysvětlujících klinickou situaci a složitostí vyšetření. Například senzitivita a specifita dvoumístné kompresní ultrasonografie žilního systému dolních končetin v diagnostice proximální hluboké žilní trombózy prováděné urgentistou nebo intenzivistou je > 86 % a > 96 % (5, 6). Vysokou spolehlivost zajišťuje především jednoduchost vyšetření a pouze dva možné výsledky – trombóza je přítomna nebo nepřítomna. Když ale u pacienta s bolestí v horní polovině břicha provedeme ultrasonografické vyšetření s nálezem solitární cholecystolitiázy, spolehlivost, že je zároveň příčinou klinických obtíží, je mnohem nižší.

Spolehlivost může ovlivnit i typ přístroje, který je použit k vyšetření. Přesnost (accuracy) přenosných přístrojů při vyšetření břicha byla zjištěna o něco nižší než u konvenčních ultrasonografických přístrojů (74 vs. 84 %), nicméně stále zůstává na vysoké míře spolehlivosti (7).

Zkušenost vyšetřujícího je zásadním faktorem. Duanmu et al. ukázali v americkém rezidentském programu urgentní medicíny, že k získání dostatečné zkušenosti v povinných dovednostech je nutné provedení celkem cca 300 vyšetření (8).

Ve většině klinických situací a v případě většiny protokolů je specifita POCUS vyšetření vyšší než senzitivita. Z toho vyplývá, že POCUS v klinickém kontextu je spolehlivější v potvrzení pracovní diagnózy (rule-in) než v jejím vyloučení (rule-out). Tento rozdíl se pravděpodobně zmenšuje s narůstající zkušeností vyšetřujícího.

Tabulka 2 ukazuje spolehlivost použití POCUS u některých akutních onemocnění různých orgánových systémů.

Z uvedeného je zřejmé, že spolehlivost POCUS nelze vyjádřit jednoduchou a všeobecně platnou kalkulací parametrů spolehlivosti, ale záleží na tom jaká je klinická indikace, jaký orgánový systém vyšetřujeme, kdo vyšetření provádí, jaký máme k dispozici přístroj a jaké otázky si při vyšetření klademe. Záleží také na tom, jaký je zdravotnický systém a systém práce, do kterého POCUS implementujeme. Jeho význam narůstá především ve zdravotnických systémech s omezenými zdroji (20).

Vzdělávání, kompetence

Přístup ke vzdělávání a k systému kompetencí v POCUS je velmi variabilní v různých zemích a v různých oborech. Odlišnosti pramení zejména z různých dlouholetých tradic v jednotlivých oborech a zemích

Tab. 2. Spolehlivost POCUS u různých onemocnění a v různých klinických situacích

O onemocnění, klinická situace, protokol	Typ publikace	Spolehlivost	Citace
Nediferencovaný šok na urgentním příjmu u dospělých	Metaanalýza	■ Diagnostická přesnost určení hemodynamického typu šoku 80–89 % při použití POCUS ve srovnání s 45–60 % bez použití POCUS.	9
Náhle vzniklá dušnost na urgentním příjmu u dospělých	Původní práce	■ Konkordance závěru POCUS a finální diagnózy $\chi = 0,688$ (nejlepší pro pneumotorax (1,000), pleurální výpotek (0,850) a kardiogenní plicní edém (0,836), nejhorší pro ARDS (0,392))	10
Pneumonie u dospělých	Metaanalýza	■ Senzitivita POCUS 88 %, specifická 86 %	11
Nefrolitiázy u pacientů s renální kolikou	Metaanalýza	■ Senzitivita POCUS 70,2 %, specifická 75,4 % pro identifikaci nefrolitiázy	12
Apendicitida u pacientů bez omezení věku	Metaanalýza	■ Senzitivita POCUS 91 %, specifická 97 % pro identifikaci nefrolitiázy	13
Akutní cholecystitida na urgentním příjmu u dospělých	Původní práce	■ Senzitivita POCUS 40 %, specifická 99 % pro potvrzení klinické diagnózy	14
Absces měkkých tkání u pacientů bez omezení věku na urgentním příjmu	Metaanalýza	■ Senzitivita POCUS 95,5 %, specifická 80,3 % pro potvrzení klinické diagnózy	15
Proximální hluboká žilní trombóza u dospělých na urgentním příjmu	Metaanalýza	■ Senzitivita POCUS 96,1 %, specifická 96,8 % pro potvrzení klinické diagnózy nebo radiologického nálezu	5
Protokol extended Focused Assessment with Sonography in Trauma u pacientů s úrazem	Metaanalýza	■ Senzitivita a specifická POCUS pro detekci pneumotoraxu 69 % a 99 %, pro detekci perikardiální tekutiny 91 % a 94 %, pro detekci intraabdominální volné tekutiny 74 % a 98 %	16
Ruptura aneurysmatu abdominální aorty na urgentním příjmu	Metaanalýza	■ Senzitivita a specifická POCUS pro detekci ruptury aneurysmatu 97,8 % a 97 %	17
Dospělý pacient s tupým poraněním hrudníku	Původní práce	■ Senzitivita a specifická POCUS pleury a plic pro detekci pneumotoraxu 75,0 % a 100 %, pro detekci hemotoraxu 45,4 % a 100 %, pro detekci kontuze plic 58,1 % a 100 %	18
Akutní srdeční selhání s dušností u dospělého pacienta	Původní práce	■ Senzitivita a specifická POCUS pleury a plic 92,5 % a 85,7 %	19

POCUS – Point-of-Care ultrasonografie; ARDS – syndrom akutní dechové tísně

Tab. 3. Národní a mezinárodní oficiální dokumenty odborných společností zpracovávající problematiku POCUS

Odborná společnost	Název dokumentu	Citace
European Federation of Internal Medicine	■ Point-of-Care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine	21
European Society of Intensive Medicine	■ Recommendations for core critical care ultrasound competencies as a part of specialist training in multidisciplinary intensive care: a framework proposed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) ■ Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine	22, 23
American College of Emergency Physicians	■ Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine	24
Society for Academic Emergency Medicine	■ Consensus Core Point-of-Care Ultrasound Applications for Pediatric Emergency Medicine Training	25
European Society of Cardiovascular Imaging	■ Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging	26
European Respiratory Society	■ European Respiratory Society statement on thoracic ultrasound	27
European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care	■ International evidence-based guidelines on Point-of-Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC)	28
American society of echocardiography and the society of cardiovascular anesthesiologists	■ Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: Recommendations of the American society of echocardiography and the society of cardiovascular anesthesiologists	29
American Academy of Family Physicians	■ Recommended Curriculum Guidelines for Family Medicine Residents: Point-of-Care Ultrasound	30
European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology	■ EFSUMB Clinical Practice Guidelines for Point-of-Care Ultrasound: Part One (Common Heart and Pulmonary Applications)	31
International Liaison Committee on Lung Ultrasound	■ International evidence-based recommendations for Point-of-Care lung ultrasound	32

z hlediska kompetence expertního konvenčního orgánového ultrasonografického vyšetření v rámci oborové specializace, v technickém zázemí pro provádění POCUS a také v odborném názoru na potřeby implementace POCUS. Některé mezinárodní odborné společnosti

vyvíjejí úsilí vytvořit sjednocující curricula pro tuto problematiku, což se daří pro nejzákladnější definice cílů vzdělávání, obsahu vzdělávání a kompetencí. Tabulka 3 shrnuje některé mezinárodní a národní dokumenty odborných společností zpracovávající problematiku POCUS.

V jednotlivých dokumentech je patrná nejednotnost z hlediska struktury požadovaných dovedností i minimálního počtu výkonů k získání kompetence. V některých zemích Evropy se prosazuje víceúrovňová koncepce ultrazvukové praxe založená na klinických zkušenostech, praktických kompetencí, výsledků výzkumu a schopnosti vyučovat, zavádějí přesné regulované požadavky na odbornou přípravu pro každou úroveň. Pokusem o mezioborové sjednocení koncepcí je aktivita European Federation of Societies for Ultrasound in Medicine and Biology. Navrhla tři úrovně odborné přípravy a odbornosti pro vyšetřování jednotlivých orgánových systémů. Pro každý modul byl vypracován učební plán pro tyto tři úrovně odborné přípravy, který zahrnuje teoretickou přípravu v oblasti anatomie a patologie a praktický učební plán s výčtem stavů, které by měly být zahrnuty do praxe školení. Úroveň 1 většinou odpovídá základním požadavkům napříč jednotlivými curricula, vyšší úrovně již v některých případech překračují rámec přístupu POCUS. Tento koncept je však poměrně komplikovaný a finančně, organizačně i personálně náročný. V intenzivní a urgentní medicíně se požadavky na znalosti rozdělují na dvě úrovně, na základní povinné dovednosti a na volitelné (22–24, 26). České a slovenské Curriculum urgentní ultrasonografie pro specialisty v oboru urgentní medicína uvádí pouze jednu základní sadu požadovaných dovedností pro jednotlivé orgánové systémy a klinické situace, navíc s doporučením vyšetřovacích protokolů pro každý systém či klinickou situaci (33). V tabulce XX je souhrn základních dovedností definovaných European Federation of Internal Medicine (EFIM) (21).

V rámci většiny lékařských specializací by kompetence v požadované úrovni měla být získána formou specializační přípravy v daném oboru. V zemích, kde to není možné, by měly být dostupné doplňkové postgraduální školicí programy organizované jednotlivými národními odbornými společnostmi. Tyto programy by měly být k dispozici ve všech zemích i pro kolegy, kteří absolvovali specializační přípravu před zařazením POCUS.

Vzdělávání v oblasti POCUS by mělo být koncipováno jako pestrá kombinace různých forem teoretické a praktické výuky, jako jsou teoretické a praktické prezenční kurzy s nácvikem vyšetřování na zdravých figurantech, prezenční stáže u lůžka pacienta a v ultrasonografické laboratoři, distanční vzdělávání formou on-line webinářů, e-learningové kurzy a nácvik vyšetřování formou inscenace klinických scénářů pomocí ultrasonografických simulátorů (34).

Curricula by měla obsahovat informaci o minimálním počtu vyšetření jednotlivých orgánových systémů, protokolů nebo vyšetření ve specifických klinických situacích, které by měly být provedeny k získání kompetence. Tato vyšetření zahrnují jak přímé vyšetření pod dohledem, tak samostatné vyšetření s následnou kontrolou. Počty vyšetření jsou v různých dokumentech různé. Podle EFIM je doporučeno, aby školení provedli minimálně 150 vyšetření pod dohledem v průběhu

1–6 měsíců (21). Podle doporučení American College of Emergency Physicians by měli školení provést minimální počet 25–50 vyšetření pod dohledem v různých aplikacích. Celkově by měli provést 150–300 vyšetření v závislosti na typu vyšetření. Dokument navíc deklaruje, že plán vzdělávání by měl mít vzestupnou strukturu obtížnosti, a že definovaný počet vyšetření počítá s dalším celoživotním vzděláváním a udržováním kompetence (24).

V České republice má využití POCUS letitou tradici a v současné době tuto problematiku paralelně úspěšně rozvíjí několik odborných společností. Na podzim 2022 vznikla Mezioborová pracovní skupina pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografie (Czech Multidisciplinary Task Force Group for standards, education and research in Point-of-Care ultrasound; CMG-POCUS). Úkoly pracovní skupiny budou především koordinace aktivit spojených s problematikou POCUS v jednotlivých oborech medicíny, podpora implementace, vzdělávání a vědy a výzkumu v POCUS a také snaha o zahrnutí POCUS do úhradového systému zdravotní péče v České republice. Podrobnější informace o této aktivitě je publikována v tomto čísle časopisu.

Závěr

POCUS je nekonvenční způsob využití ultrasonografie, který má velký vliv na rozhodování, diagnostiku a terapii v mnoha oborech medicíny a především v akutní medicíně. Efektivní a bezpečné používání POCUS vyžaduje znalosti nejenom metody jako takové, ale i objektivní sledování spolehlivosti. Použití ultrasonografie v místě péče se bude nadále rozšiřovat napříč lékařskými specializacemi a situacím v péči. Mezi budoucí výzvy patří lepší pochopení toho, kdy a jak ultrasonografie v místě péče může být efektivně využita, stanovení školení a hodnocení, které bude nutné k zajištění kompetentního používání a strukturování politiky a úhrad, aby se podpořila vhodná a účinná používání.

Point-of-Care ultrasonografie představuje inovativní přístup a nekonvenční způsob využití ultrasonografie, který má velký vliv na rozhodování, diagnostiku a terapii v mnoha oborech medicíny, a především v akutní medicíně. Ve srovnání s klinickým vyšetřením POCUS přináší vyšší diagnostickou přesnost u většiny klinických stavů, s nimiž se setkáváme na odděleních v nemocnici, na urgentním příjmu, v přednemocniční neodkladné péči i v ambulancích. Pro efektivní a bezpečné používání POCUS je nezbytné znát spolehlivost POCUS vyšetření v konkrétních indikacích a situacích a také je potřebné zajistit vzdělávací systém, který umožní získat všem uživatelům POCUS dostatečnou kvalifikaci a kompetenci k používání této metody. Odborná komunita v České republice, která se zajímá o problematiku POCUS, vnímá tyto požadavky jako velké výzvy do budoucích let a věnuje jejich naplnění velké úsilí.

LITERATURA

1. Moore CL, Copel JA. Point-of-Care Ultrasonography. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(8):749-757.
2. Leidi A, Rouyer F, Marti C, et al. Point of care ultrasonography from the emergency department to the internal medicine ward: current trends and perspectives. *Intern Emerg Med* 2020;15(3):395-408.
3. Soar J, Böttiger BW, Carli P, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2021;161:115-151.
4. Szabó GV, Szigetváry C, Szabó L, et al. Point-of-care ultrasound improves clinical outcomes in patients with acute onset dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2023;18(2):639-653.

Společnost Chironax Frýdek-Místek s.r.o. byla založena již v roce 1993, o čtyři roky později se stala výhradním distributorem italské společnosti Esaote S.p.A., která vyrábí diagnostické ultrazvukové systémy a magnetické rezonance pro specifické lékařské využití. Od roku 2005 jsme také exklusivním partnerem německé společnosti HEINE. Díky našim dlouholetým zkušenostem a prodejním úspěchům jsme nově do našeho portfolia získali mladou dynamickou společnost Vinno, která se rovněž zabývá vývojem a prodejem ultrazvukových systémů. Široká škála produktů těchto výrobců nám umožňuje nabízet kvalitní diagnostické vybavení nejen začínajícím lékařům, ale také těm největším poskytovatelům zdravotnické péče v České republice. Podílíme se také na vzdělávání, proto pořádáme praktické workshopy a pro zájemce máme také připravená skripta zaměřená na základy v abdominální sonografii.



CHIRONAX
BEXTRON



Vinno Q

Jednoduchý, efektivní a spolehlivý. Toto jsou klíčová slova, která definují tabletový ultrazvuk Vinno Q. Jedná se o vhodný prostředek nejen pro POCUS diagnostiku, která je výrazně ulehčena díky implementovanému anatomickému atlasu, který provede uživatele procesem skenování. Přímou na těle sondy se nachází programovatelná tlačítka, díky kterým je možné ovládat systém pouze jednou rukou.

- Výdrž baterie až 10 hodin
- Vysoká rozlišovací schopnost
- Barevné, PW i výkonové dopplerovské zobrazení
- Konektivita se SmartMedixem a ostatními zdravotnickými softwary
- Softwarový průvodce pro začínající lékaře - interaktivní návody k vyšetření jednotlivých orgánů

Vinno E10

Výkonný stacionární ultrazvukový systém střední třídy

Stacionární ultrazvukový systém Vinno E10 disponuje vysokým výpočetním výkonem, který díky vylepšenému zpracování ultrazvukového svazku přináší mnohem kvalitnější zobrazení než kdy dřív.

- Výškově a stranově nastavitelný 21,5" Full HD LED monitor
- Jednoduché ovládání pomocí velkého dotykového displeje
- Algoritmus pro nedopplerovské mapování krevního toku v malých cévách
- Automatická optimalizace obrazu
- Automatické měřicí algoritmy
- Softwarový průvodce pro začínající lékaře - interaktivní návody k vyšetření jednotlivých orgánů



Esaote MyLab X5 – zkušenost a efektivita

Následovník našeho nejúspěšnějšího modelu Esaote MyLab 40 a MyLab Six. Platforma X nabízí pro všechny zobrazovací módy vyšší výkon dostatečný i pro dopplerovskou echokardiografii. Bohatá základní výbava včetně anatomického M-módu, tkáňového Dopplera TVM, XFlow mikrovaskularizace a bezdrátové konektivity.

- 21.5 LED IPS monitor
- Stranově a výškově nastavitelná klávesnice
- 3 konektory na sondy
- Vynikající kvalita skenů
- Kardiologická platforma



Kontakt:

Lukáš Kuruc
Patrik Ponikva

777 638 713
777 638 746

kuruc@chironax.com
ponikva@chironax.com

www.chironax.com

5. Pomeroy F, Dentali F, Borretta V, et al. Accuracy of emergency physician-performed ultrasonography in the diagnosis of deep-vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Thromb Haemost.* 2013;109(1):137-145.
6. Kory PD, Pellicchia CM, Shiloh AL, et al. Accuracy of ultrasonography performed by critical care physicians for the diagnosis of DVT. *Chest.* 2011;139(3):538-542.
7. Haider SJA, DiFlorio-Alexander R, Lam DH, et al. Prospective comparison of diagnostic accuracy between point-of-care and conventional ultrasound in a general diagnostic department: Implications for resource-limited settings. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2017;36(7):1453-1460.
8. Duanmu Y, Henwood PC, Takhar SS, et al. Correlation of OSCE performance and point-of-care ultrasound scan numbers among a cohort of emergency medicine residents. *Crit Ultrasound J.* 2019;11(1):3.
9. Berg I, Walpot K, Lamprecht H, et al. A Systemic Review on the Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Ultrasound in Patients With Undifferentiated Shock in the Emergency Department. *Cureus.* 2022;14(3):e23188.
10. Baid H, Vempalli N, Kumar S, et al. Point of care ultrasound as initial diagnostic tool in acute dyspnea patients in the emergency department of a tertiary care center: diagnostic accuracy study. *Int J Emerg Med.* 2022;15(1).
11. Long L, Zhao HT, Zhang ZY, et al. Lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in adults: A meta-analysis. *Medicine (United States).* 2017;96(3):e5713.
12. Wong C, Young P, Ross M, Lee Robertson H, et al. The accuracy and prognostic value of point-of-care ultrasound for renal colic: a systematic review. *CJEM.* 2017;19(S1):S56.
13. Matthew Fields J, Davis J, Alsup C, et al. Accuracy of Point-of-care Ultrasonography for Diagnosing Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Academic Emergency Medicine.* 2017;24(9):1124-1136.
14. Wehrle CJ, Talukder A, Tien L, et al. The Accuracy of Point-of-Care Ultrasound in the Diagnosis of Acute Cholecystitis. *Am Surg.* 2022;88(2):267-272.
15. Long B, Koyfman A, Gottlieb M. Accuracy of Point-of-care Ultrasound for Diagnosing Soft Tissue Abscess. *Academic Emergency Medicine.* 2020;27(5):429-430.
16. Netherton S, Milenkovic V, Taylor M, et al. Diagnostic accuracy of eFAST in the trauma patient: A systematic review and meta-analysis. *Canadian Journal of Emergency Medicine.* 2019;21(6):727-738. doi:10.1017/cem.2019.381
17. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Accuracy of presenting symptoms, physical examination, and imaging for diagnosis of ruptured abdominal aortic aneurysm: Systematic review and meta-analysis. *Academic Emergency Medicine.* 2022;29(4):486-496.
18. Jahanshir A, Moghari SM, Ahmadi A, et al. Value of point-of-care ultrasonography compared with computed tomography scan in detecting potential life-threatening conditions in blunt chest trauma patients. *Ultrasound Journal.* 2020;12(1):36.
19. Nakao S, Vaillancourt C, Taljaard M, et al. Diagnostic Accuracy of Lung Point-Of-Care Ultrasonography for Acute Heart Failure Compared With Chest X-Ray Study Among Dyspneic Older Patients in the Emergency Department. *Journal of Emergency Medicine.* 2021;61(2):161-168.
20. Tran TT, Hlaing M, Krause M. Point-of-Care Ultrasound: Applications in Low- and Middle-Income Countries. *Curr Anesthesiol Rep.* 2021;11(1):69-75.
21. Torres-Macho J, Aro T, Bruckner I, et al. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2020;73:67-71.
22. Robba C, Wong A, Poole D, et al. Basic ultrasound head-to-toe skills for intensivists in the general and neuro intensive care unit population: consensus and expert recommendations of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2021;47(12):1347-1367.
23. Wong A, Galarza L, Forni L, et al. Recommendations for core critical care ultrasound competencies as a part of specialist training in multidisciplinary intensive care: a framework proposed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Crit Care.* 2020;24(1):393.
24. Ultrasound Guidelines: Emergency, Point-of-Care and Clinical Ultrasound Guidelines in Medicine. *Ann Emerg Med.* 2017;69(5):e27-e54. doi:10.1016/j.annemergmed.2016.08.457
25. Shefrin AE, Warkentine F, Constantine E, et al. Consensus Core Point-of-care Ultrasound Applications for Pediatric Emergency Medicine Training. *AEM Educ Train.* 2019;3(3):251-258.
26. Neskovic AN, Skinner H, Price S, et al. Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(5):475-481.
27. Laursen CB, Clive A, Halifax R, et al. European Respiratory Society statement on thoracic ultrasound. *European Respiratory Journal.* 2021;57(3):2001519.
28. Singh Y, Tissot C, Fraga M V, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care.* 2020;24(1):65.
29. Troianos CA, Hartman GS, Glas KE, et al. Guidelines for performing ultrasound guided vascular cannulation: Recommendations of the American society of echocardiography and the society of cardiovascular anesthesiologists. *Journal of the American Society of Echocardiography.* 2011;24(12):1291-1318.
30. Recommended Curriculum Guidelines for Family Medicine Residents. Accessed April 14, 2023. https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/medical_education_residency/program_directors/Reprint290D_POCUS.pdf
31. Jarman RD, Mcdermott C, Colclough A, et al. EFSUMB Clinical Practice Guidelines for Point-of-Care Ultrasound: Part One (Common Heart and Pulmonary Applications) LONG VERSION. *Ultraschall in der Medizin.* 2023;44(1):E1-E24.
32. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, et al. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Medicine.* 2012;38:577-591.
33. Škulec R, Čmurej CP, Durila M, et al. Curriculum urgentní ultrasonografie pro specialisty v oboru urgentní medicína. *Anesteziologie a intenzivní medicína.* 2018;29(6):338-345.
34. cLien WC, Lin P, Chang CH, Wu MC, Wu CY. The effect of e-learning on point-of-care ultrasound education in novices. *Med Educ Online.* 2023;28(1):2152522.

Sborník abstrakt ze 40. dnů mladých internistů



1. a 2. června se v Olomouci uskutečnil jubilejní 40. ročník Dnů mladých internistů. Sborník abstrakt z této vzdělávací akce vychází elektronicky jako supplementum tohoto čísla.

Prolistovat si jej můžete zde →





ČASOPISY

SUPPLEMENTA
REPRINTY

KNIHY

EDUKAČNÍ MATERIÁLY
BROŽURY

TIŠTĚNÁ FORMA

SOLEN
MEDICAL EDUCATION

**Komunikujeme
s lékaři všemi
směry**

INTERNET

OSOBNÍ KONTAKT

E-SHOP
ARCHIV ČLÁNKŮ
ON-LINE VZDĚLÁVÁNÍ

ON-LINE



SEMINÁŘE
AKCE NA KLÍČ

KONGRESY



Kolik POCUS pro všechny české internisty?

Zdeněk Monhart

Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo
Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Zavedení Point-of-Care ultrasonografie do praxe ve vnitřním lékařství a následně i do vzdělávacího programu pro náš obor přineslo potřebu definování kurikula pro výcvik v této metodě. Řešíme otázku „co učit“ – tedy jaké základní ultrazvukové kompetence by se měli internisté pro svoji praxi naučit. Dále je nutno definovat postup „jak učit“ – jakou formou má výcvik probíhat, co má obsahovat základní kurz, a především jak má probíhat následný výcvik v praxi. Třetím zásadním problémem k vyřešení je „kdo má učit“, tedy definice požadavků na školitele, kteří výcvik povedou.

Klíčová slova: point of care ultrasonografie, vnitřní lékařství, vzdělávací program.

How much POCUS for Czech internists?

The introduction of point-of-care ultrasonography into practice in internal medicine and subsequently into the educational program for our specialty brought the need to define a curriculum for training in this method. We solve the question of „what to teach“ – i.e. what core ultrasound competencies internists should learn for their practice. It is also necessary to define the procedure „how to teach“ – the form and content of the education program, what the basic course should contain, and above all how the subsequent training should take place in practice. The third major problem to be solved is „who should teach“, i.e. the definition of the requirements for trainers who will lead the training.

Key words: point of care ultrasound, internal medicine, education program.

Zatímco Point-of-Care ultrasonografie (POCUS) jako součást širšího fyzikálního vyšetření již získala svoje místo v rámci urgentních příjmů a pracovišť (nejčastěji) intenzivní péče více odborností, otázka výcviku v této metodě je vyjasněna mnohem méně (1). Ve vnitřním lékařství (tak jako v ostatních odbornostech, které POCUS využívají) probíhají diskuze o tom, jaké vyšetřovací kompetence (= dovednosti) by měli lékaři příslušné specializace zvládnout, jaké patologie by měli s použitím ultrazvuku umět vyloučit nebo potvrdit (2, 3). Na zvoleném rozsahu kompetencí doporučených pro všechny lékaře dané odbornosti následně také závisí rozsah klinických situací, ve kterých mohou POCUS diferenciatně diagnostiku využít (4). Vyšetření, která jsou považována za základní, by si měli v průběhu specializačního vzdělávání osvojit všichni internisté. Obecné požadavky na základní sonografické kompetence lze podle stanoviska pracovní skupiny pro ultrazvuk Evropské federace interní medicíny (EFIM) charakterizovat následujícím způsobem (5):

- možnost binárního hodnocení (ano/ne, přítomnost/nepřítomnost, dobrý/špatný)

- kvalitativní hodnocení (bez nutnosti měření)
- možnost rychlého získání konkrétní dovednosti (postačující několikahodinový výcvik, rychlá učební křivka, udržení kompetence i při nízké frekvenci vyšetření)
- evidence based

Rozsah kompetencí, které by měli všichni internisté v rámci POCUS zvládnout, zahrnuje základní vyšetření hrudníku – tedy srdce a plic, břicha, cévního systému, a dále ultrazvukem navigované procedury (punkce, kanylace). Konkrétní seznam kompetencí se může omezit jen na základní vyšetření příslušných orgánů, nebo může být extenzivnější, především v oblasti diagnostiky možných intraabdominálních patologií, a nad rámec základní úrovně ultrazvukových dovedností lze jistě definovat jednu či více expertních úrovní.

Tak jak to bývá v případě nových postupů, jejich použití v praxi předbývá – a následně si vynutí – definování formálních požadavků na výcvik v dané metodě a její ukotvení ve vzdělávacím kurikulu. Do našeho vzdělávacího programu pro obor vnitřní lékařství (specializo-

Obr. 1. Výběr ultrazvukových kompetencí, které by měly být vyučovány v rámci kurzu POCUS v průběhu postgraduálního výcviku ve vnitřním lékařství

Základní POCUS kompetence podle hlasování 7 lékařských fakult	n (%)
přítomnost/nepřítomnost pleurálního výpotku	7 (100)
vyloučení pneumothoraxu	7 (100)
suchá nebo vlhká plic (A profil/B profil)	7 (100)
přítomnost/nepřítomnost konsolidace plic	6 (85)
přítomnost/nepřítomnost perikardiálního výpotku	7 (100)
přítomnost/nepřítomnost významné dilatace srdečních oddílů	7 (100)
přítomnost/nepřítomnost významné systolické dysfunkce LK	7 (100)
přítomnost/nepřítomnost významné systolické dysfunkce PK	7 (100)
průměr a kolapsibilita dolní duté žíly	7 (100)
přítomnost/nepřítomnost proximální žilní trombózy	6 (85)
přítomnost/nepřítomnost volné tekutiny v dutině břišní	7 (100)
přítomnost/nepřítomnost hepatomegalie	3 (43)
přítomnost/nepřítomnost splenomegalie	3 (43)
přítomnost/nepřítomnost cholecystolithiázy	5 (71)
přítomnost/nepřítomnost dilatace žlučových cest	4 (57)
přítomnost/nepřítomnost hydronefrózy	7 (100)
zhodnocení náplně močového měchýře	7 (100)
přítomnost/nepřítomnost aneurysmatu abdominální aorty	(43)
UZ navigované procedury	
thorakocentéza	7 (100)
paracentéza	6 (85)
punkce arterie (a. radialis)	3 (43)
punkce periferní žíly	5 (71)
zavedení katétru do centrální žíly	5 (71)

vaný výcvik) byl v roce 2019 poprvé zařazen povinný kurz ultrazvuku (POCUS) v délce 16 hodin, jehož náplň byla definována relativně obecně (6). S narůstajícím zájmem internistů o tento kurz vyvstala potřeba jeho organizace více lékařskými fakultami, a s tím související potřeba přesnějšího definování náplně tohoto kurzu. Pořadatelé těchto kurzů v rámci specializačního vzdělávání jsou ze zákona lékařské fakulty nebo IPVZ. Na přelomu roku 2022/2023 proběhlo hlasování mezi lékařskými fakultami, které tyto kurzy organizují, s cílem dosažení shody na základních kompetencích určených pro povinnou postgraduální přípravu. Základním hlediskem byly obecné požadavky uvedené výše a seznam dovedností, o kterém se hlasovalo, vycházel ze stanoviska EFIM. Jednoznačná shoda byla na základních kompetencích pro vyšetření hrudníku (srdce, plic, pleury), jistá míra zdrženlivosti byla patrna při rozhodování o zahrnutí

vyšetřování některých nitrobřišních patologií do seznamu základních kompetencí (Obr. 1). Na základě proběhlého hlasování byl vytvořen návrh podrobnějšího programu povinného kurzu, který byl již schválen Vzdělávací radou Ministerstva zdravotnictví, a bude zahrnut do novely vzdělávacího programu pro vnitřní lékařství – vlastní specializovaný výcvik (předpokládáme, že bude vydána ještě v roce 2023) (Obr. 2). Tato podrobnější definice základních kompetencí v POCUS pro internisty ve specializační přípravě je současně i vodítkem pro ty lékařské fakulty, které kurzy dosud nepořádaly.

Po vyřešení problému „co učit“ je další otázkou „jak učit“, formy a rozsah výuky se mohou mezi různými pracovišti lišit (7). Základní výcvik v POCUS zahrnuje didaktické lekce, nácvik vyšetření a procedur na ultrazvukových simulátorech, dále nácvik základních projekcí a „nakoukání“ normálních nálezu na zdravých modelech. Dalším krokem je vyšetřování reálných pacientů – cílené seznámení s patologickými nálezy podle základních POCUS kompetencí, a nácvik využití metody jako rozšíření fyzikálních vyšetření v definovaných klinických situacích (8). Aktuálním cílem základního vzdělávání v POCUS na lékařských fakultách v ČR je standardizace povinných kurzů napříč lékařskými fakultami – tedy snažit se, aby si absolvent kurzu na všech fakultách „odnesl“ stejné množství dovedností vyučovaných v obdobně strukturovaném kurzu. Inspirací může být harmonogram kurzu recentně pořádaného Lékařskou fakultou v Hradci Králové (Obr. 3). Základní kurz v délce stanovené naším vzdělávacím programem (16 hodin) je pouze minimem postačujícím pro vyzkoušení základních kompetencí, časové dotace jiných vzdělávacích modelů se pohybují spíše v rozsahu 20–30 hodin pro základní výcvik v metodě (9, 10). Je samozřejmé, že absolvováním základního dvoudenního kurzu pro lékaře vzdělávání v POCUS rozhodně neskončí. Následná výuka by měl probíhat v praxi, pod supervizí zkušeného sonografisty. Úroveň dohledu může být v jednotlivých fázích výcviku různá, odstupňovaná, zpočátku školenc vyšetřuje pod přímým dohledem školitele, následně vyšetřuje sám s pozdější kontrolou a verifikací nálezů jeho školitelem. Rozsah výcviku v dosažení jednotlivých kompetencí je potřeba také definovat počtem provedených vyšetření – jako minimální požadavek je doporučeno minimálně 150 vyšetření provedených pod dohledem školitele (5). Ale i po dosažení příslušných kompetencí je nezbytné jejich udržování – tedy používání POCUS v každodenní praxi na lůžkovém oddělení, na příjmové ambulanci nebo urgentním příjmu, či pracovišti intenzivní péče.

Obr. 2. Upřesněný program povinného kurzu POCUS určený pro novelu vzdělávacího programu (vlastní specializovaný výcvik) v oboru vnitřní lékařství

Předmět
základy UZ hrudníku: přítomnost/nepřítomnost pleurálního výpotku, vyloučení pneumothoraxu, suchá nebo vlhká plic (A profil/B profil), přítomnost/nepřítomnost konsolidace plic
orientační zhodnocení srdeční funkce: přítomnost/nepřítomnost perikardiálního výpotku, přítomnost/nepřítomnost významné dilatace srdečních oddílů, přítomnost/nepřítomnost významné systolické dysfunkce LK, přítomnost/nepřítomnost významné systolické dysfunkce PK
zhodnocení náplně cévního řečiště: průměr a kolapsibilita dolní duté žíly
přítomnost/nepřítomnost proximální žilní trombózy
základy UZ břicha: přítomnost/nepřítomnost volné tekutiny v dutině břišní, přítomnost/nepřítomnost cholecystolithiázy, přítomnost/nepřítomnost hydronefrózy, zhodnocení náplně močového měchýře
punkce výpotků pod UZ kontrolou (pleurální výpotek, ascites)
zajištění cévního přístupu pod UZ kontrolou
využití UZ v diferenciaci diagnostice klinických situací: dušnost, bolesti na hrudi, hypotenze/šok, oligurie/anurie, otoky dkk
Celkem 16 hodin

Obr. 3. Harmonogram povinného kurzu POCUS pořádaného LF UK v Hradci Králové

Den 1 – Tematické bloky
9:00–9:45 Principy ultrazvukového vyšetření (45 minut)
9:45–10:30 Principy Point-of-care ultrasonografie (45 minut)
10:30–11:45 Vyšetření plic (45 minut)
12:45–13:30 Echokardiografie – projekce (45 minut)
13:30–14:15 Echokardiografie – nácvik (45 minut)
14:15–15:00 Ultrazvukové vyšetření břicha (45 minut)
15:00–15:45 Ultrazvukové vyšetření břicha – nácvik (45 minut)
Den 2 – Tematické bloky
8:00–8:45 Vyšetření cévního systému (45 minut)
8:45–9:30 Principy UZ navigované kanylace cév a intervencí na dutých orgánech (45 minut)
9:50–11:30 Nácvik zajištění cévního vstupu pod UZ kontrolou (45 minut)*
9:50–11:30 Nácvik drenáže dutých orgánů pod UZ kontrolou (100 minut)*
12:15–15:45 UZ vyšetření pacienta s onemocněním srdce (210 minut)*
12:15–15:45 UZ vyšetření pacienta s onemocněním plic (210 minut)*
12:15–15:45 UZ vyšetření pacienta s nitrobřišní patologií (210 minut)*
12:15–15:45 UZ vyšetření pacienta s hlubokou žilní trombózou (210 minut)*
16:00–16:45 Závěrečný seminář (45 minut)

*Paralelně probíhající témata

Otevřených otázek je ale mnohem více. Výuka lékařů v POCUS by kromě definovaného času věnovaného výcviku (ve formě základního kurzu i následné výuky v praxi) a počtu provedených vyšetření měla také obsahovat způsob hodnocení získaných dovedností (11). Učební křivka jednotlivých lékařů se může lišit, a pouhé absolvování předepsaných hodin výuky a počtu vyšetření nemusí být zárukou dostatečné kompetence v dané metodě. Další otázkou je, zda budeme připravovat pro internisty zvláštní certifikaci v POCUS, kterou budou moci získat během dlouhodobějších stáží na vybraných pracovištích. Podle mého názoru bychom se měli vydat druhou cestou – snažit se

co nejvíce implementovat průběžný výcvik v této metodě do vzdělávání na všech pracovištích, která mají akreditaci pro náš obor, aby bylo toto vzdělání dosažitelné pro všechny internisty – a „certifikátem“ pro základní POCUS kompetence bylo získání specializované způsobilosti ve vnitřním lékařství. Ať se rozhodneme pro první nebo druhou variantu, budeme potřebovat velký počet erudovaných školitelů, jejichž nedostatek je nyní zásadním problémem. Především není vyřešena otázka požadované kvalifikace školitelů, jejich výcviku a certifikace. Nejedná pouze o problém české medicíny, stanovení podmínek pro školitele POCUS je jedním z aktuálních úkolů pracovní skupiny pro ultrazvuk Evropské federace interní medicíny. Dočasně lze tento problém řešit zapojením školitelů více odborností (kardiologie, angiologie, pneumologie, gastroenterologie, urgentní medicína apod.), ale není to řešení do budoucna.

Závěr

Point-of-care ultrasonografie je nyní ve vzdělávacím programu internistů v ČR zastoupena povinným dvoudenním kurzem. Narůstající počet zájemců o tento kurz vyžaduje zapojení většího počtu lékařských fakult na jejich pořádání, a s tím související přesnější definici jeho náplně. Toto bude zajištěno novým obsahem kurzu, který bude obsažen v novele vzdělávacího programu pro náš obor. Dalším cílem je standardizace povinných kurzů napříč lékařskými fakultami. Samotný povinný kurz je ale jen začátek, k získání dostatečných kompetencí rozhodně nestačí, po kurzu musí následovat další výcvik v klinické praxi pod dozorem školitele. To bude vyžadovat implementaci průběžného výcviku v této metodě do programu vzdělávání na větším počtu pracovišť i mimo fakultní nemocnice. Zásadním úkolem do budoucna je proto definování požadavků na školitele v této metodě a jejich příprava v dostatečném počtu.

LITERATURA

- LoPresti CM. Point of care ultrasound training in internal medicine: Steps towards standardization. *Eur J Intern Med.* 2020 May;75:25-27.
- Ma LWY, Arishenkoff S, Wiseman J, et al. Internal medicine point of-care ultrasound curriculum: consensus recommendations from the Canadian Internal Medicine Ultrasound (CI-MUS) Group. *J Gen Intern Med.* 2017; 32:1052–1057.
- Soni NJ, Schnobrich D, Mathews BK, et al. Point-of-Care Ultrasound for Hospitalists: A Position Statement of the Society of Hospital Medicine. *J Hosp Med.* 2019 Jan 2;14:E1-E6.
- Kok B, Wolthuis D, Bosch F, van der Hoeven H, et al. POCUS in dyspnea, nontraumatic hypotension, and shock; a systematic review of existing evidence. *Eur J Intern Med.* 2022 Dec;106:9-38.
- Torres-Macho J, Aro T, Bruckner I, et al; EFIM's ultrasound working group. Point-of-care ultrasound in internal medicine: A position paper by the ultrasound working group of the European federation of internal medicine. *Eur J Intern Med.* 2020 Mar;73:67-71.
- Vnitřní lékařství, *Věstník MZ* 2019, specializovaný výcvik.
- Gaudreau-Simard M, Wiskar K, et al. An overview of Internal Medicine Point-of-Care Ultrasound rotations in Canada. *Ultrasound J.* 2022 Sep 2;14(1):37. doi: 10.1186/s13089-022-00287-1.
- LoPresti CM, Schnobrich DJ, Dversdal RK, et al. A road map for point-of-care ultrasound training in internal medicine residency. *Ultrasound J.* 2019 May 9;11(1):10.
- Mellor TE, Junga Z, Ordway S, et al. Not Just Hocus POCUS: Implementation of a Point of Care Ultrasound Curriculum for Internal Medicine Trainees at a Large Residency Program. *Mil Med.* 2019 Dec 1;184(11-12):901-906.
- Ramgobin D, Gupta V, Mittal R, et al. POCUS in Internal Medicine Curriculum: Quest for the Holy-Grail of Modern Medicine. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2022 Sep 9;12(5):36-42.
- Kumar A, Kugler J, Jensen T. Evaluation of Trainee Competency with Point-of-Care Ultrasonography (POCUS): a Conceptual Framework and Review of Existing Assessments. *J Gen Intern Med.* 2019 Jun;34(6):1025-1031.

Zkušenost s výcvikem Point-of-Care ultrazvukového vyšetření srdce ve Fakultní nemocnici v Hradci Králové

Petr Grenar¹, Jiří Nový^{1,2}, Karel Mědílek², Martin Ják^{1,3}

¹Klinika urgentní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové

²I. interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Katedra vojenského vnitřního lékařství a vojenské hygieny, Fakulta vojenského zdravotnictví, Univerzita obrany, Hradec Králové

Emergentní echokardiografie je reprodučibilní metodou průkazně přinášející důležité klinické informace do procesu prvotního vyšetření akutních kardiovaskulárních onemocnění. Jako stěžejní bod při zavádění emergentní echokardiografie prováděné lékaři bez kardiologické atestace vnímáme otázku standardizace vyšetření, systematickosti vzdělávání a stanovení kompetencí. Následující sdělení informuje o zkušenostech s probíhajícím vzdělávacím programem ve Fakultní nemocnici Hradec Králové.

Klíčová slova: ultrasonografie, echokardiografie, urgentní medicína, vnitřní lékařství.

The current training for non-echocardiographers in University Hospital Hradec Králové

Emergency echocardiography is a reproducible method providing clinically significant information during the process of primary assessment of the acute cardiovascular diseases. The main aim of the course is implementation of the emergency echocardiography by non-cardiologist is the standardization of the procedure, structured training system and agreement on the competences. The article summarizes the current training for non-echocardiographers in University Hospital Hradec Králové.

Key words: ultrasonography, echocardiography, emergency medicine, internal medicine.

Úvod

Echokardiografie je standardní vyšetřovací metodou, která je díky stále rostoucí dostupnosti kvalitních ultrazvukových přístrojů prováděna lékaři různých specializací. Ve srovnání s komplexním echokardiografickým vyšetřením prováděným specialistou se jedná zpravidla o limitované vyšetření, jehož hlavní přínos spočívá v bezprostředním zasazení ultrazvukového nálezu do klinického kontextu a přímém ovlivnění terapeutického postupu u lůžka nemocného (1–11). Obecně je takto limitované ultrazvukové vyšetření označováno jako POCUS (point-of-care ultrasound). Přes stoupající důležitost a předpokládaný benefit UZ vyšetření neexistuje k datu vydání tohoto textu ucelený a všeobecně přijímaný konsenzus ohledně požadovaného rozsahu vyšetření, a z toho plyne absence šíře uznávané koncepce výuky cíle-

ného ultrazvukového vyšetření srdce (1, 2, 12). V doporučení americké společnosti pro echokardiografii z roku 2020 je cílené ultrazvukové vyšetření srdce podle rozsahu provedeného vyšetření děleno na UAPE (ultrasound associated physical examination), kardiální POCUS neboli FOCUS (focused cardiac ultrasound) a CCE (critical care echocardiography), viz tabulka 1 (1, 13, 14). Vymezení těchto termínů je zásadní pro stanovení přístupu k výuce cíleného ultrazvukového vyšetření srdce – jeho rozsahu a očekávaného výstupu – který by byl univerzální pro použití napříč různými odbornostmi (vnitřní lékařství, urgentní medicína, intenzivní medicína, anesteziologie atd.). Závěry cíleného ultrazvukového vyšetření srdce je nutno vždy hodnotit v rámci komplexního vyšetření s vědomím možné chybné interpretace při známých limitacích této metody (časová tíseň, omezená vyšetřitelnost pacienta,

zkušenosti vyšetřujícího atd.). Pro minimalizaci vzniku chybného závěru ultrazukového vyšetření je doporučeno dodržování principů ABCD, viz tabulka 2 (13, 15). Naši zkušenost s adaptací výuky emergentní echokardiografie představujeme v následujícím textu.

Výuka emergentní echokardiografie ve FNHK

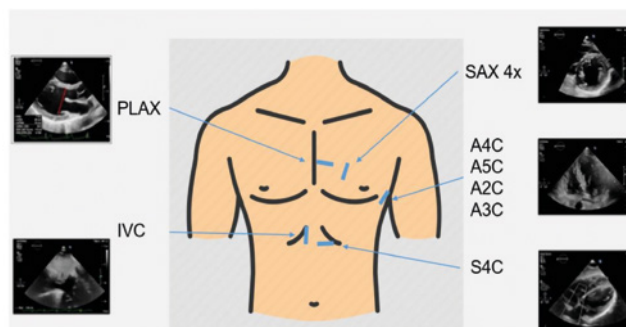
Z iniciativy lékařů oddělení neinvazivní kardiologie I. interní kardiolo-angiologické kliniky a lékařů Kliniky urgentní medicíny FN Hradec Králové byl v roce 2020 zahájen pilotní výukový program cíleného ultrazukového vyšetření srdce lékařem bez kardiologické atestace. Jako rozsah edukace echokardiografického vyšetření byl zvolen protokol BSE úroveň 1, který byl pro naše potřeby rozšířen o dvoudutinovou apikální projekci, třídutinovou apikální projekci, měření gradientu na trikuspidální chlopni a rozměr ascendentní aorty, viz obrázek 1 (16). Rozšíření původního protokolu bylo provedeno ve snaze o posílení erudice a získání komplexnějšího vyšetření stran regionálních poruch kinetiky, aortální disekce a stanovení plicní hypertenze tak, aby lékař mohl dle potřeby základní vyšetření rozšířit o modality potřebné ke zhodnocení nejčastějších závažných stavů očekávaných na urgentním příjmu. Vzdělávací program probíhá v následujících krocích:

Úvodní kurz cílené echokardiografie, teoretická příprava

Úvodní tříhodinový seminář, kde je frekventant seznámen s principem cíleného ultrazukového vyšetření a požadovaným rozsahem FOCUS. Součástí teoretické přípravy je i prezentace možných patologických nálezů UZ plic a jejich zasazení do kontextu celkového vyšetřovacího protokolu. Pro teoretickou přípravu je doporučována základní učebnice echokardiografie (např. S. Kaddoura: Echo Made

Easy). Následně si praktikant pod vedením lékaře erudovaného v echokardiografii osvojuje práci s ultrazukovým přístrojem včetně optimalizace nastavení pro ideální zobrazení projekcí, archivace jednotlivých záznamů atd.

Obr. 1. Protokol cíleného ultrazukového vyšetření srdce ve FNHK



Projekce	Hodnocení
PLAX	Velikost LK, rozměr LK v endiastole, velikost PK, funkce LK, celková/regionální, aortální chlopeň (morfologie, pohyb cípů, doppler), mitrální chlopeň (morfologie, pohyb cípů, doppler), perikardiální výpotek, šíře ascendentní aorty
SAX	Funkce LK regionální/celková, aortální chlopeň doppler (insuficience), mitrální chlopeň doppler (insuficience)
A4CH	Velikost LK a funkce (celková/regionální). Velikost PK a funkce (TAPSE), velikost LS a PS, mitrální chlopeň (morfologie, pohyb cípů, doppler), trikuspidální chlopeň (morfologie, pohyb cípů, morfologie), gradient na trikuspidální chlopni, perikardiální výpotek
A5CH	Charakter aortální chlopně
A2CH	Regionální kinetika LK, mitrální chlopeň (morfologie, pohyb cípů), mitrální chlopeň (pohyb, doppler), perikardiální výpotek
A3CH	Regionální kinetika LK, aortální chlopeň (pohyb cípů), mitrální chlopeň (pohyb, doppler), perikardiální výpotek
S4CH	Velikost komor, hypertrofie volné stěny PK, zhodnocení interarterního septa (defekt, aneurysma), perikardiální výpotek
IVC	Rozměr (< 21 mm) a reakce na hluboký nádech
UZ hrudníku	B-linie (intersticiální plicní syndrom) ano/ne – bilaterálně/unilaterálně, pleurální výpotek

A2CH – Apical two chamber view; A3CH – Apical three chamber view; A4CH – Apical four chamber view; A5CH – Apical five chamber view; PLAX – Parasternal long axis; IVC – Interior vena cava; SAX – Parasternal short axis; S4CH – Subcostal four chamber view; LK – levá komora; PK – pravá komora
Převzato z (16)

Tab. 2. Princip bezpečného POCUS vyšetření

Point-of-care-Ultrasound Bezpečný ABCD přístup	
A – Awareness otevřená mysl	Nepodléhat rutině
B – Be Suspicious být podezřívavý	Ověřuj UZ nález v kontextu klinického a dalšího paraklinického vyšetření
C – Comprehensivness komplexnost	Pokusit se o co nejkompaktnější vyšetření
D Double R – Record, Review nahraj, reviduj	Vyšetření zaznamenat a zkontrolovat (supervidovat)

Volně převzato z (15)

Tab. 1. Kategorie ultrazukového vyšetření srdce

	UAPE	FOCUS	CEE	Komplexní ECHO
Diagnostická očekávání	Rozšíření fyzikálního vyšetření „UZ stetoskop“	Odpověď na konkrétní klinickou otázku, princip ano/ne (např. přítomnost perikardiálního výpotku)	UZ vyšetření dle definovaného protokolu, diferenciální diagnostika orientační kvantifikace nálezů	Komplexní zhodnocení včetně definitivní kvantifikace nálezů
Kvantifikace nálezů	Ne	Ano/ne	Ano	Ano
Indikace	Fyzikální vyšetření	Klinická suspekce	Klinická suspekce, diferenciální diagnostika	Diferenciální diagnostika, definitivní diagnostika
Dokumentace	Bez obrazové dokumentace, nález je zapsán jako součást fyzikálního vyšetření	Formální zápis +/- Obrazová dokumentace +/-	Archivace obrazové dokumentace, standardizovaný zápis	Archivace obrazové dokumentace, standardizovaný zápis
Časová náročnost výuky	Dny – týdny	Týdny – měsíce	Měsíce	Roky

CEE – critical care echocardiography; FOCUS – focused cardiac ultrasound; UAPE – ultrasound assisted physical examination

Volně převzato z (14)

Příprava v klinické praxi

Vlastní klinická příprava probíhá v prostorách oddělení urgentní medicíny a oddělení neinvazivní kardiologie I. interní kliniky. Pod dohledem školitelů, atestovaných kardiologů s dlouhodobou praxí v echokardiografii provádí praktikant ultrazvukové vyšetření srdce dle definovaného protokolu. Jednotlivé snímky jsou archivovány v centrálním úložišti. Strukturovaný zápis z každého vyšetření je ukládán v nemocničním informačním systému. Délka trvání této fáze je variabilní, nutností je seznámit s běžnými patologickými stavy v logbooku frekventanta. Minimem trvání přípravy v klinické praxi jsou tři měsíce.

Závěrečné hodnocení

Formální přezkoušení probíhá za přítomnosti dvou echokardiografů a skládá se ze samostatného provedení emergentního echokardiografického vyšetření s archivací záznamu a zpracováním výsledkového protokolu. Následná druhá část závěrečné zkoušky spočívá v hodnocení vybraného echokardiografického nálezu. Hodnocení je prováděno podle standardů akreditace BSE úroveň 1. V případě pozitivního hodnocení oběma zkoušejícími získá absolvent osvědčení o úspěšném zakončení kurzu, na jehož základě jsou jeho nadřízeným osobní kompetence lékaře rozšířeny o provádění emergentního ultrazvukového vyšetření srdce.

Pro udržení kvality vyšetření a kompetence je nutné doložit každoročně minimálně padesát vyšetření a jedenkrát za rok absolvovat čtyřhodinový pobyt na oddělení neinvazivní kardiologie pod dohledem garanta k formálnímu ověření udržení kvality vyšetření. Všechny prováděné studie musí být archivované v nemocničním informačním systému.

Efektivita kurzu – naše zkušenost po roce praxe

V průběhu roku 2022 bylo vyšetřeno na klinice urgentní medicíny v režimu FOCUS protokolu celkem 560 pacientů, z toho lékařem nekardiologem s certifikátem o úspěšném absolvování školicího programu FOCUS 247. Z tohoto počtu bylo celkem 111 pacientů týž den z emergency přijato k hospitalizaci – všichni tito pacienti měli v závěru z provedeného FOCUS vyšetření doporučení k provedení kompletního echokardiografického vyšetření. Tuto skupinu jsme zpětně hodnotili a srovnávali výsledek FOCUS s výsledkem kompletního echokardiografického vyšetření prováděného kardiologem – z těchto přijatých pacientů bylo kompletní echokardiografické vyšetření v průběhu hospitalizace provedeno u 69 (62 %) pacientů. Srovnání není zcela bez limitací, neboť průměrná doba do kompletního echa byla v této skupině 4,2 dny (medián 2 dny) a klinický stav pacientů se v některých případech měnil v řádu hodin. Nicméně

ze zpětného zhodnocení můžeme konstatovat, že shoda (definovaná jako absence všech z těchto parametrů: nepopsaná dilatace aorty, nepopsaná významná dysfunkce LK, nepopsaná dilatace pravé komory, nepopsaná plicní hypertenze, nepopsaná významná chlopní vada, nesprávné zhodnocení perikardu a dolní duté žíly či přehlédnutí jiného významného nálezu) byla nalezena v 78 % vyšetřovaných pacientů. V 15 případech (zbylých 22 %) byla nalezena neshoda (FOCUS: 1x nadhodnocena aorta, 2x nadhodnocena funkce LK, 1x podhodnocena funkce LK, 1x nepopsána dilatace PK, 3x nepopsána plicní hypertenze, 1x nadhodnocena a 1x podhodnocena chlopní vada, 2x neshoda v hodnocení kolabování dolní duté žíly, 1x nepopsán trikuspidální anuloplastický prstenec, 1x vyslovena suspekce na trombus LK, která nebyla potvrzena, 1x nepopsána regionální porucha kinetiky), která ale ani v jednom případě neměla vliv na terapeutický postup u pacienta. 2/3 všech výše uvedených neshod se stalo v prvních 3 měsících sledování.

Závěr

Cílené ultrazvukové vyšetření prováděné lékaři různých specializací představuje rychle se rozrůstající fenomén, který ve světě rezonuje snahou o vytvoření standardizovaného konceptu výuky sonografického vyšetření. Emergentní echokardiografie nenahrazuje definitivní ultrazvukové vyšetření srdce prováděné specialistou. Ve srovnání se známými několikadenními kurzy cíleného ultrazvukového vyšetření je výcvik FOCUS probíhající ve FNHK na jednu stranu časově náročný, vyžadující vstřícné zázemí echokardiografického pracoviště a dostupnost lékařů specialistů konzultujících UZ nálezy frekventantů kurzu. Naše zkušenost však potvrzuje, že se jedná o koncept výuky sonografie umožňující lékařům různých specializací provádět standardizované ultrazvukové vyšetření, které je dle našeho retrospektivního hodnocení přesné, reprodučibilní a naplňuje předpoklady pro bezpečné použití dle ABCD přístupu. Z naší zkušenosti vyplývá, že centrálně archivované záznamy FOCUS studií v PACS nemocnice jsou v současné době již rutinní součástí dalšího managementu pacienta i na specializovaných kardiologických pracovištích a na základě jejich druhého čtení je často rozhodnuto o neprovedení kompletního echokardiografického vyšetření (viz výše procento kompletních echokardiografických studií u hospitalizovaných). Potenciální přínos a bezpečnost časného použití ultrazvuku srdce nekardiologem u pacientů s bolestí na hrudi zkoumáme ve studii ENDEMIC (NCT05306730), která toho času na našem oddělení probíhá.

Práce byla podpořena Ministerstvem školství, mládeže a tělovýchovy České republiky (Specifický výzkum projekt č. : SV/FVZ202101)

LITERATURA

1. Neskovic AN, Skinner H, Price S, et al. Focus cardiac ultrasound core curriculum and core syllabus of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2018;19(5):475-81.
2. Soliman-Aboumarie H, Breithardt OA, Gargani L, et al. How-to: Focus Cardiac Ultrasound in acute settings. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2022;23(2):150-3.
3. Smallwood N, Dachsel M. Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine? *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):219-24.
4. Chen L, Malek T. Point-of-Care Ultrasonography in Emergency and Critical Care Medicine. *Crit Care Nurs Q*. 2018;41(2):94-101.
5. Farsi D, Hajsadeghi S, Hajjghanbari MJ, et al. Focused cardiac ultrasound (FOCUS) by emergency medicine residents in patients with suspected cardiovascular diseases. *J Ultrasound*. 2017;20(2):133-8.
6. Tanael M. Users' guide to point-of-care ultrasonography. *J Am Coll Emerg Physicians Open*. 2020;1(6):1777.
7. Leidi A, Rouyer F, Marti C, Reny JL, Groscurin O. Point of care ultrasonography from the emergency department to the internal medicine ward: current trends and perspectives. *Intern Emerg Med*. 2020;15(3):395-408.

8. Jensen MB, Sloth E, Larsen KM, Schmidt MB. Transthoracic echocardiography for cardiopulmonary monitoring in intensive care. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21(9):700-7.
9. Villavicencio C, Leache J, Marin J, et al. Basic critical care echocardiography training of intensivists allows reproducible and reliable measurements of cardiac output. *Ultrasound J.* 2019;11(1):5.
10. Mayron R, Gaudio FE, Plummer D. Echocardiography performed by emergency physicians: impact on diagnosis and therapy. *Ann Emerg Med.* 1988;17(2):150-4.
11. Labovitz AJ, Noble VE, Bierig M, et al. Focused cardiac ultrasound in the emergent setting: a consensus statement of the American Society of Echocardiography and American College of Emergency Physicians. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(12):1225-30.
12. Bernard A, Chemaly P, Dion F, et al. Evaluation of the efficacy of a self-training programme in focus cardiac ultrasound with simulator. *Arch Cardiovasc, DiS.* 2019;112(10):576-84.
13. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, et al. Recommendations for Echocardiography Laboratories Participating in Cardiac Point of Care Cardiac Ultrasound (POCUS) and Critical Care Echocardiography Training: Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2020;33(4):409-22 e4.
14. Kimura BJ. Point-of-care cardiac ultrasound techniques in the physical examination: better at the bedside. *Heart.* 2017;103(13):987-94.
15. Neskovic AN, Hagendorff A, Lancellotti P, et al. Emergency echocardiography: the European Association of Cardiovascular Imaging recommendations. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(1):1-11.
16. Grenar P, Medilek K, Novy J, et al. Ultrazvukové vyšetření srdce v rámci medicíny prvního kontaktu. *Military Medical Science Letters.* 2022;91(3):235-243.

Předplatné časopisu

Vnitřní lékařství

ROČNÍK 69

2023

OBJEDNÁVEJTE

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz
předplatne@solen.cz



Máte už předplaceno?



TIŠTĚNÝ ČASOPIS

8 čísel / rok – 1600 Kč



ROZŠÍŘENÁ E-VERZE

na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



**SUPPLEMENTA
A ODBORNÉ PUBLIKACE**



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



SOLEN
MEDICAL EDUCATION

FANDÍME MLADÝM LÉKAŘŮM,
a proto předplatitelé do 35 let získají **50% SLEVU**



Spojili jsme síly
Interní medicína pro praxi
a Vnitřní lékařství
pod jednou hlavičkou

Implementace Point-of-Care ultrazvukového vyšetření ve všeobecném praktickém lékařství

David Halata¹⁻³, Dušan Zhoř^{1,3}, Roman Škulec³⁻⁸

¹Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Pracovní skupina pro ultrazvuk v primární péči

²Ústav preventivního lékařství, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové,

³Mezioborová pracovní skupina pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografie

⁴Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Výukové pracoviště Point-of-Care ultrasonografie, Praha

⁵Masarykova nemocnice v Ústí nad Labem, Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

⁶Zdravotnická záchranná služba Středočeského kraje, Kladno

⁷Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

⁸Fakulta zdravotnických studií, Univerzita J. E. Purkyně v Ústí nad Labem

Point-of-Care ultrasonografie (POCUS) je metoda definovaná jako cílené ultrasonografické vyšetření pacienta s akutním symptomem nebo syndromem prováděné a interpretované ošetřujícím zdravotníkem na místě, kde se právě pacient nachází s cílem zodpovědět specifickou diagnostickou anebo terapeutickou otázku nebo usnadnit terapeutickou proceduru. V Evropě je několik let patrný trend implementace POCUS do řady specializačních oborů včetně primární péče. Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP několik let sleduje využívání POCUS všeobecnými praktickými lékaři v řadě evropských zemí. V srpnu 2020 pověřil výbor Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP svou Pracovní skupinu pro UZ v primární péči zahájením projektu POCUS iGP – POCUS Implementation in General Practice. Cílem je implementace POCUS do rutinní praxe všeobecných praktických lékařů, což představuje zabezpečení přístrojového vybavení, vytvoření a zajištění vzdělávacích kurzů, konsenzuální vytvoření curricula požadovaných dovedností, zabezpečení mechanismů kontroly kvality, získání vědeckých důkazů o spolehlivosti POCUS v rukou všeobecných praktických lékařů a konečně vytvoření finálních kompetenčních a úhradových pravidel. Současný mezinárodní trend v primární péči orientované na pacienta a narůstající kompetence všeobecných praktických lékařů zdůrazňuje potřebu implementovat do ambulantních praxí stále nové Point-of-Care diagnostické metody. Jednou z nich je Point-of-Care ultrasonografie. Publikované údaje z našeho oboru a z příbuzných oborů ukazují, že praktičtí lékaři jsou schopni po relativně krátkém nácviku samostatně provádět POCUS vyšetření s vysokou spolehlivostí. Příslibem dalšího rozvoje je vznik Mezioborové pracovní skupiny, pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografie.

Klíčová slova: všeobecný praktický lékař, primární péče, POCUS, Point-of-Care ultrasonografie.

Implementation of Point-of-Care ultrasound examination in general practice

Point-of-Care ultrasonography (POCUS) is a method defined as a targeted ultrasound examination of patients with acute symptoms or syndromes that can be diagnosed by a healthcare worker at a site. The aim is to answer a specific diagnostic or therapeutic question or to ease the therapeutic procedure.

MUDr. David Halata

Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP, Pracovní skupina pro ultrazvuk v primární péči

halatad@gmail.com

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(4):237-241

Článek přijat redakcí: 7. 4. 2023

Článek přijat po recenzích: 11. 5. 2023

Recently in Europe, there has been an increase in implementing POCUS in many medical fields including primary health care. The Czech Society of General Practice (SVL ČLS JEP) has for several years been watching the use of POCUS in primary care in many European countries.

In August 2020, the committee of the Czech Society of General Practice charged the Working Group for ultrasound in primary care to start a project POCUS iGP – POCUS Implementation in General Practice aiming for the implementation of POCUS into daily practice in general medicine. An ultrasound device is required, as well as setting up the education and training courses with follow up courses and a consensual curriculum of skills, securing quality control mechanisms, proving with scientific evidence the reliability of POCUS when provided by GPs and setting up the final rules of competency and payment for performance. The current international trend of patient centred care in primary health settings and increasing competencies of GPs emphasises a need to implement new point of care diagnostic methods. One of which is point of care ultrasonography.

Scientific outcomes and published data from primary care and other fields of medicine show that even doctors who do not work in radiology departments are after a relatively short course able to independently provide POCUS examinations with high reliability. Establishment of the Czech Multidisciplinary Task Force Group for standards, education and research in Point-of-Care ultrasound support development of the POCUS implementation.

Key words: general practitioner, primary care, POCUS, Point-of-Care ultrasonography.

Úvod

Point-of-Care ultrasonografie (POCUS) je metoda definovaná jako cílené ultrasonografické vyšetření pacienta s akutním symptomem nebo syndromem prováděné a interpretované ošetřujícím zdravotníkem na místě, kde se právě pacient nachází s cílem zodpovědět specifickou diagnostickou anebo terapeutickou otázku nebo usnadnit terapeutickou proceduru (1–4). Typicky toto vyšetření není prováděno radiologem, ale ošetřujícím klinikem. POCUS není náhradou za obecné ultrasonografické vyšetření sonografistou. V Evropě je několik let patrný trend implementace POCUS do řady specializačních oborů včetně primární péče (4–12). Řada lékařských fakult ve světě již zařadila tuto metodu do pregraduální výuky studentů medicíny (13–16). POCUS vede k rychlejšímu a přesnějšímu stanovení diagnózy, rychlejšímu a přesnějšímu nastavení terapie, zlepšuje časovou i místní dostupnost ultrazvukového vyšetření (1, 4). Pandemie covidu-19 přinesla řadu osobních zkušeností z našich ordinací, které ukázaly na velký potenciál POCUS v možnostech diagnostiky i léčby této nemoci. V některých zemích již byly sestaveny specifické vzdělávací curricula pro obor všeobecné praktické lékařství (VPL) (17, 18).

Pracovní skupina POCUS iGP

Na půdě Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP byla ve spolupráci s Výukovým pracovištěm POCUS Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví vytvořena pracovní skupina POCUS iGP (Point-of-Care Ultrasound Implementation in General Practice). Tato skupina vyvíjí vědecko-výzkumné úsilí a vzdělávací aktivity, které povedou k efektivní a bezpečné implementaci této metody do všeobecného praktického lékařství.

POCUS v oboru všeobecné praktické lékařství v ČR – výchozí situace

Řada všeobecných praktických lékařů používá ultrasonografické vyšetření ve své ordinaci již dnes, a to přenesením vlastních zkušeností ze zahraničí nebo z jiných specializací. Jedná se přibližně o nižší stovky praxí. Dochází tak k implementaci diagnostických postupů vytvořených v rámci jiných specializací, bez ověření jejich spolehlivosti v rámci vše-

obecného praktického lékařství. Často dochází k mísení a přenášení postupů mezi ultrasonografií a Point-of-Care ultrasonografií. Spíše než o evidence-based medicine (EBM) tak lze hovořit o experience-based medicine. Jako příklad můžeme uvést ultrasonografické vyšetření břicha prováděné na základě dlouhodobého výcviku za dodržení kompletního podrobného vyšetřovacího protokolu, v odpovídající časové dotaci v řádu několika desítek minut a provedení stovek vyšetření za rok. Bude-li při stejném rozsahu výcviku provádět ultrasonografické vyšetření břicha všeobecný praktický lékař v mnohem menším počtu vyšetření za rok a v omezeném rozsahu jednotlivých vyšetření, což je dáno časovou délkou jednotlivých konzultací v praxích primární péče, jistě nedosáhne stejné spolehlivosti. Na pouhé přenesení zkušeností z jiných specializací v individuálních případech tedy nelze spoléhat.

Zodpovědná, bezpečná a klinicky přínosná implementace POCUS do rutinní praxe vyžaduje vytvoření vzdělávacího programu POCUS pro všeobecné praktické lékaře, nalezení pozice a rozsahu POCUS, nalezení efektivní míry používání POCUS a v neposlední řadě podložení celého postupu původními vědeckými daty z oboru VPL, zejména co se týká spolehlivosti vyšetření ve zdravotnickém systému v České republice. Za rizika procesu implementace POCUS považujeme především vytržení POCUS z klinického kontextu vyšetření pacienta, nadhodnocení spolehlivosti POCUS zejména z hlediska vyloučení podezření na různé nozologické jednotky a nadměrné, či dokonce až „screeningové“ používání POCUS, které může vést k fenoménu „overdiagnosis“. Tato rizika jsou však obecná rizika jakékoliv Point-of-Care diagnostické metody, která není považovaná za zlatý diagnostický standard se spolehlivostí blížící se 100 %.

Je potřebné klást důraz na to, aby byl POCUS ve všeobecném praktickém lékařství (spolu s ostatními Point-of-Care diagnostickými metodami) používán v rámci tzv. mozaikového přístupu, který zahrnuje dlouhodobou znalost pacienta (v řádu let až desítek let), jeho rodiny, životní komunity a vzájemných vztahů, pracovního zařazení, životního prostředí, vlastních anamnestických dat, výsledků fyzikálního vyšetření a dalších diagnostických metod včetně POCT. Pracovní diagnóza, léčba a další směřování pacienta systémem zdravotní péče vzniká na základě kompilátu všech uvedených údajů, kdy jednotlivým položkám je dáována

SonoScape

OBJEVTE LIMITOVANÉ EDICE S ATRAKTIVNÍ VÝBAVOU

P40 Elite



od 559.000 Kč

E2



od 209.000 Kč

P12 Elite



od 359.000 Kč

Komplexní služby a servis ultrazvukových diagnostických přístrojů **SonoScape**

Uživatelsky přívětivý design, intuitivní ovládání, prémiové technologie, **skvělý poměr ceny/obrazové kvality**



Uvedené ceny
zahrnují
DPH

Sonospace s.r.o.

www.sonoscape-medical.cz | info@sonoscape-medical.cz | 603 479 301

son@space

rozdílná váha dle konkrétní situace. Tento přístup snižuje případnou možnost chyby a obecně zvyšuje bezpečnost zdravotní péče.

Cesta k implementaci POCUS

Implementace POCUS do rutinní praxe vyžaduje společné a dlouhodobé úsilí. Na začátku naší cesty stálo nadšení několika kolegů iniciujících vznik Pracovní skupiny pro UZ v primární péči na půdě Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP a následné zahájení projektu POCUS iGP v srpnu 2020.

Cílem projektu POCUS iGP je implementace POCUS do rutinní praxe VPL, zabezpečení přístrojového vybavení, vytvoření a zajištění vzdělávacích kurzů, vytvoření curricula požadovaných dovedností, zabezpečení mechanismů kontroly kvality, získání vědeckých důkazů o spolehlivosti POCUS v rukou VPL a v neposlední řadě vytvoření finálních kompetenčních a úhradových pravidel.

Hlavním organizátorem projektu je Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP s podporou profesních organizací Sdružení praktických lékařů a Mladí praktici, akademických pracovišť Ústavu preventivního lékařství Lékařské fakulty v Hradci Králové a Ústavu všeobecného praktického lékařství 1. LF Univerzity Karlovy a vzdělávací instituce Výukového pracoviště Point-of-Care ultrasonografie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví.

Výzvou k účasti na projektu POCUS iGP byli v říjnu 2020 osloveni všichni praktičtí lékaři v České republice prostřednictvím časopisu Practicus a profesní charakteristiky zájemců byly dále upřesněny formou on-line dotazníku. Pracovní skupinu ve výsledku tvoří 17 praxí VPL.

Všichni členové pracovní skupiny v počátku absolvovali kombinovaný vzdělávací program sestávající z teoretické přípravy formou distanční výuky s časovou dotací 6 hodin a z prezenčních praktických kurzů s časovou dotací 32 hodin. Předmětem výuky byly obecné základy nastavení a ovládání přístroje a základní Point-of-Care vyšetření proximálního hlubokého žilního systému dolních končetin, pleury a plic, srdce a břicha. Poté byla zahájena realizace výzkumných projektů z řady POCUS iGP.

V současné době probíhá ve vybraných praxích v ČR několik studií ověřujících spolehlivost POCUS v primární péči. Cílovou skupinou jsou pacienti s bolestí v pravém horním kvadrantu břicha, dále pacienti s dušností, a pacienti s podezřením na hlubokou žilní trombozu dolních končetin (POCUS iGP 1). Další studie hodnotí například vlivu POCUS na diagnostický proces, léčbu pacienta a směřování v rámci systému zdravotní péče (POCUS iGP 4).

Vzdělávací kurzy a vzdělávací program

Na základě zkušeností z pracovní skupiny POCUS iGP byl vytvořen komplex vzdělávacích kurzů pro jednotlivé indikace a orgánové systémy pro všechny zájemce z řad VPL. Portfolio kurzů zahrnuje principy ultrazvukového vyšetřování, základy ovládání a nastavení přístroje, vyšetření

pleury a plic, srdce, břicha, hlubokého žilního systému dolních končetin a vyšetření muskuloskeletálního systému a měkkých tkání. V letech 2022 a 2023 bylo proškoleno více než 200 lékařů.

Mezioborová spolupráce

Velký význam pro další rozvoj metody POCUS v ČR má vznik Mezioborové pracovní skupiny pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografie (Czech POCUS Group) na podzim 2022. Pracovní skupina má za cíl vytvořit širokou platformu pro zájemce ze všech oborů, které používají POCUS na poli vzdělávání, implementace, vědeckého výzkumu i v oblasti vyjednávání o úhradě POCUS vyšetření ve zdravotnickém systému České republiky.

Mezinárodní spolupráce

Na mezinárodním poli jsme se zapojili do diskuze o dalším rozvoji POCUS v oboru VPL v rámci WONCA (Evropská společnost všeobecného praktického lékařství) a European Network of Ultrasound in General Practice (ENUGP). Předběžné výsledky klinických studií byly prezentovány na konferenci WONCA EUROPE v červenci 2022 v Londýně.

Plány do budoucna

V příštích letech by mělo dojít ke stabilizaci vzdělávacího programu POCUS pro VPL jak v rámci ČR, tak v rámci Evropy. Postupně organizované klinické studie by měly doložit spolehlivost POCUS vyšetření v rukou VPL. Úhrada výkonu zdravotními pojišťovnami umožní rozšíření metody jako běžného vyšetření do praxí VPL. Výuka POCUS se stane pevnou součástí výuky na LF a v rámci předatestační přípravy v oboru VPL. Vzdělávací kurzy POCUS pod záštitou IPVZ a SVL ČLS JEP se rozvinou do plnohodnotného vzdělávacího centra pro VPL.

Závěr

V souladu s mezinárodním trendem péče orientované na pacienta a narůstajícími kompetencemi všeobecných praktických lékařů je kladen důraz na implementaci nových Point-of-Care diagnostických metod do ambulantních praxí. Jednou z nich je Point-of-Care ultrasonografie. Publikované údaje z našeho oboru a z příbuzných oborů ukazují, že lékaři neradiologové a velmi pravděpodobně i praktičtí lékaři jsou schopni po relativně krátkém nácviu samostatně provádět POCUS vyšetření s vysokou spolehlivostí. Implementace POCUS může vést ke zvýšení efektivity i bezpečnosti primární péče a v konečném důsledku může dokonce snížit náklady na poskytovanou péči. Výhody dostupnosti POCUS podle zkušenosti autorů velmi zřetelně ukázala i pandemie covidu-19. Přislíbení dalšího rozvoje je vznik Mezioborové pracovní skupiny pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografie. Hlavní limitací rozvoje POCUS ve všeobecném praktickém lékařství je v současnosti chybějící úhrada metody zdravotními pojišťovnami.

LITERATURA

1. Aakjær Andersen C, Brodersen J, Davidsen AS, et al. Use and impact of point-of-care ultrasonography in general practice: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037664.
2. Škulec R, Cmorej P, Durila M, et al. Curriculum urgentní ultrasonografie pro specialisty v oboru urgentní medicína. *Anesteziol a Intenziv medicína*. 2018;29(6):338-45.
3. Andersen CA, Frandsen AK, Valentiner-Branth C, et al. Introducing point-of-care ultrasound in Danish general practice-elucidating the use through a medical audit. *Fam Pract*. 2020.
4. Andersen CA, Holden S, Vela J, et al. Point-of-Care Ultrasound in General Practice: A Systematic Review. *Ann Fam Med*. 2019;17(1):61-9.

5. Aakjaer Andersen C, Brodersen J, Davidsen AS, Graumann O, Jensen MBB. Use and impact of point-of-care ultrasonography in general practice: a prospective observational study. *BMJ Open*. 2020;10(9):e037664.
6. Buerger AM, Clark KR. Point-of-Care Ultrasound: A Trend in Health Care. *Radiol Technol*. 2017;89(2):127-38.
7. Carelli F. GP workloads in Europe. *Br J Gen Pract*. 2004;54(502):390.
8. Fisher RF, Croxson CH, Ashdown HF, Hobbs FR. GP views on strategies to cope with increasing workload: a qualitative interview study. *Br J Gen Pract*. 2017;67(655):e148-e56.
9. Mengel-Jorgensen T, Jensen MB. Variation in the use of point-of-care ultrasound in general practice in various European countries. Results of a survey among experts. *Eur J Gen Pract*. 2016;22(4):274-7.
10. Smallwood N, Dachsel M. Point-of-care ultrasound (POCUS): unnecessary gadgetry or evidence-based medicine? *Clin Med (Lond)*. 2018;18(3):219-24.
11. Varzgaliene L, Heerey A, Cox C, McGuinness T, McGuire G, Cals JW, et al. Point-of-care testing in primary care: needs and attitudes of Irish GPs. *BJGP Open*. 2018;1(4):bjgpopen17X101229.
12. Halata D, Zhor, D., Seifert, B., Skulec, R. Implementace point-of-care ultrazvukového vyšetření v primární péči v České republice. *Praktický lékař*. 2021;101(4):201-204.

13. Bahner DP, Adkins EJ, Hughes D, Barrie M, Boulger CT, Royall NA. Integrated medical school ultrasound: development of an ultrasound vertical curriculum. *Crit Ultrasound J*. 2013;5(1):6.
14. Rempell JS, Saldana F, DiSalvo D, Kumar N, Stone MB, Chan W, et al. Pilot Point-of-Care Ultrasound Curriculum at Harvard Medical School: Early Experience. *West J Emerg Med*. 2016;17(6):734-40.
15. Solomon SD, Saldana F. Point-of-care ultrasound in medical education--stop listening and look. *N Engl J Med*. 2014;370(12):1083-5.
16. Wakefield RJ, Weerasinghe A, Tung P, Smith L, Pickering J, Msimanga T, et al. The development of a pragmatic, clinically driven ultrasound curriculum in a UK medical school. *Med Teach*. 2018;40(6):600-6.
17. American Academy of Family Physicians (AAFP). Recommended Curriculum Guidelines for Family Medicine Residents Point of Care Ultrasound 2016 [Available from: https://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/medical_education_residency/program_directors/Reprint290D_POCUS.pdf].
18. The Danish College of General Practitioners (DSAM) Ultrasound interest group. Common trunk.

TABULKY PRO PŘEDPLATITELE

Od letoška najdete na webu Vnitřního lékařství přehledné tabulky pro vaši praxi – s každým číslem přibude nejméně jeden soubor ke stažení.

Jak tabulky získat?

- 1 předplatit si Vnitřní lékařství**
- 2 registrovat se na webu www.casopisvnitrnilekarstvi.cz**
- 3 přihlásit se jako registrovaný předplatitel – v záložce vlevo se vám objeví tlačítko Tabulky pro předplatitele**

PREVIZI 2: Incidentalomy štítné žlázy
Vnitřní lékařství 2022/098
<https://doi.org/10.36290/vnl.2022.098>

Management tyreoidálních uzlů

Klinické rizikové faktory malignity tyreoidálního uzlu

Časová expozice	
Konzistence štítné žlázy v rodním nebo v anamnéze	
Signifikantně zvýšený bazální kalcitonin (tabulka Referenční mezí a cut-offy... - 4, MEN2 syndrom)	
Příbuzný nálezní na krku a/nebo přítomný suspekt na malignitu	
Časová expozice: "TETA" uzlu	
Uzlovitá struktura ¹ na dlouhodobě trvajících ultrazvukových vyšetřeních	
Věk	

¹Uzlovitá (při podání i malignity)
²Diferenciálních tyreoidálních mikrocystických a klinicky signifikantní maligní charakter uzlu manifestuje častěji u mužů (období 40-60 let), naproti u starších osob (za 60 let) ve většině případů diferenciovaný mikrocystickom neprogreduje do klinicky signifikantního onemocnění

Kategorizace a management tyreoidálních uzlů podle ATA a ČES ČLS JEP

	Benigni	Velmi nízká suspekce	Nízká suspekce	Střední suspekce	Vysoká suspekce
Charakteristika uzlu	Pravidelný cystoid bez vnitřní struktury	Spongiformní uzlíček (bez dalších rizikových faktorů)	Solidní nebo solidně-cystický (bez dalších rizikových faktorů)	Solidní nebo solidně-cystický hypoechogenní uzlíček (bez dalších rizikových faktorů)	Solidní hypoechogenní uzlíček s dalšími rizikovými faktory ²
Riziko malignity	< 1 %	< 3 %	3-10 %	10-20 %	20-90 %
FNAB	Ne (pouze jako symptomatologický zjištění)	Ne (zvaž > 2 cm)	> 1,5 cm	> 1,0 cm	> 1,0 cm (zvaž > 0,5 cm)
Sledování UZ	Ne (více než 1 cm, užívat ne dříve než za 2 roky)	> 0,5 cm za 1-2 roky, pak za 3-5 let	Za 1/2-1 rok, pak za 1-2 roky		

UZ: ultrazvuk; FNAB: špičková štítná žláza směr jehly; ATA: American Thyroid Association; ČES ČLS JEP: Česká endokrinologická společnost ČLS JEP; mikrocystický: přehledně viditelné mikrocysty; solidně-cystický: uzlíček s vnitřní strukturou v kontrastu s okolní normální parenchymou; nebo manifestující: objeví uzlíček, přičemž existuje i diferenciální patognomický lymfatický uzlíček na krku

Rozhodnutí:

- 1 Klasifikace podle ATA a ČES ČLS JEP využívá i méně a zjevně hypoechogenní uzly
- 2 V rizikových uzlích s velmi nízkou nebo nízkou suspekci, které kompletně neuspokojí normální parenchym, je vždy malignita nízká. V těchto případech se provádí FNAB nejdříve uzlu, pokud je > 2 cm, s následnou postoperativní UZ kontrolou (bez FNAB) dříve než 1-2 roky v odstavci 3-4 let
- 3 PR UZ sledování je důvodem k opakované FNAB změna charakteru uzlu směrem do vyšší kategorie nebo signifikantní růst uzlu, inkonzistentní vzrůstání o 50 % nebo větší ve 2 rozměrech uzlu v intervalu 2-3 let, nepřítomnost uzlu 2-3 mm v průběhu 2-3 let, nebo jakýkoliv jiný klinický podnět k malignitě. Konkrétní data je možné získat a doplnit je UZ kontrolou za 1-1 rok a při další kontrole se event. progresa UZ. Nicméně ATA guideline upouští, že UZ sledování uzlů s nízkou a velmi nízkou suspekci s častější malignitou je sporné

Skórovací systém podle ACR-TIRADS

Kompozice	Echogenita	Teur	Okraj	Echogení ložiska (obrázky 9)	
Cystický nebo téměř kompletně cystický uzlíček	0 bodů	Anechogenní	0 bodů	Solidní nebo arhefaktý osová kategorie 1 nebo "J" v cystické kategorie 2-3 mm	0 bodů
Spongiformní	0 bodů	Hyperechogenní	1 bod	Výšší než nízký	0 bodů
Srdíčky nebo srdíčkované	1 bod	Hypoechogenní	2 body	Spatné definování	0 bodů
Solidní nebo téměř kompletně solidní	2 body	Sliné hypoechogenní	3 body	Labotný nebo nepravidelný	2 body
				Extratyroidální šíření	3 body
				Tečková echogení ložiska (nebo uzlíček) s arhefaktý osovou kategorie 1-3 mm	3 body
0 bodů → TR 1 (benigni)	2 body → TR 2 (neuspokojní)	3 body → TR 3 (nízká suspekce)	4-6 bodů → TR 4 (středně suspekce)	7-9 bodů → TR 5 (vysoká suspekce)	

ACR: American College of Radiology; TIRADS: Thyroid Imaging Reporting and Data System

114 | **DÁTEK PRO PŘEDPLATITELE ČASOPISU VNITŘNÍ LÉKAŘSTVÍ** www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Stanovisko expertního diskusního panelu I. odborné konference Point-of-Care ultrasonografie

Roman Škulec¹⁻³, Martin Balík⁴, Vladimír Černý^{1,2,5,6}, David Doležal², David Halata⁷, Zdeněk Monhart^{8,9}, Martin Štěpán¹⁰

¹Klinika anesteziologie, perioperační a intenzivní medicíny Fakulty zdravotnických studií Univerzity J. E. Purkyně v Ústí nad Labem a Krajské zdravotní, a. s. – Masarykovy nemocnice v Ústí nad Labem, o. z.

²Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Fakultní nemocnice Hradec Králové

³Výukové pracoviště Point-of-Care ultrasonografie, Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

⁵Technická univerzita Liberec

⁶Dept. of Anesthesia, Pain Management and Perioperative Medicine, Dalhousie University, Halifax, Canada

⁷Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova

⁸Interní oddělení a urgentní příjem, Nemocnice Znojmo

⁹Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

¹⁰Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Lékařská fakulta v Plzni, Univerzita Karlova

Dokument shrnuje stanovisko expertního diskusního panelu I. odborné konference Point-of-Care ultrasonografie, která se konala dne 14. listopadu 2022 v Praze a na které došlo k založení Mezioborové pracovní skupiny pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografii (Czech POCUS group).

Klíčová slova: Point-of-Care ultrasonografie, stanovisko.

Statement of the Expert Discussion Panel of the 1st Expert Conference on Point-of-Care ultrasound

The document summarizes the statement of the expert discussion panel of the 1st Point-of-Care Ultrasonography, which took place on 14 November 2022 in Prague and which led to the foundation of the Czech Multidisciplinary Task Force Group for standards, education and research in Point-of-Care ultrasound (Czech POCUS group).

Key words: Point-of-Care ultrasound, statement.

Úvod

Dne 14. listopadu 2022 se v Praze konala I. odborná konference Point-of-Care ultrasonografie. Konference byla uspořádána ve spo-

lupráci s Českou společností anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, Českou společností intenzivní medicíny ČLS JEP a Výukovým pracovištěm Point-of-Care ultrasonografie Institutu

postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví. Konference se zúčastnili zástupci různých oborů medicíny, ve kterých je Point-of-Care ultrasonografie (POCUS) používanou diagnostickou metodou.

V závěru konference zasedal expertní panel ve složení doc. MUDr. Roman Škulec, Ph.D., doc. MUDr. Martin Balík, Ph.D., EDIC, prof. MUDr. Vladimír Černý, Ph.D., FCCM, FESAIC, MUDr. David Doležal, MUDr. David Halata, MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D., FEFIM a MUDr. Martin Štěpán. Členové panelu zastupovali obory: anesteziologie, intenzivní medicína, vnitřní lékařství, všeobecné praktické lékařství a urgentní medicína. Diskutovaná témata byla: vzdělávání, certifikace a definice kompetencí, věda a výzkum a systémová implementace POCUS v České republice.

Závěry expertního panelu

Expertní panel se konsenzuálně shodl na následujících závěrech:

1. Na konferenci byla založena Mezioborová pracovní skupina pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografie (Czech Multidisciplinary Task Force Group for standards, education and research in Point-of-Care ultrasound; Czech POCUS group). Úkoly pracovní skupiny budou především:

- koordinace aktivit spojených s problematikou POCUS v klinických oborech,
- podpora implementace POCUS v klinických oborech,

- podpora vzdělávání v oblasti POCUS pro lékaře, nelékařské zdravotnické pracovníky v rámci pregraduální a postgraduální výuky,
- podpora vědy a výzkumu v oblasti POCUS,
- tvorba doporučených postupů, stanovisek nebo jejich ekvivalentů týkajících se POCUS,
- zahrnutí POCUS do systému úhrad zdravotní péče v České republice.

2. Primární zakládající institucí Czech POCUS group je Výzkové pracoviště Point-of-Care ultrasonografie Institutu postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví.

3. Partnerské organizace k jednání jsou především Česká společnost anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny ČLS JEP, Česká společnost intenzivní medicíny ČLS JEP, Společnost urgentní medicíny a medicíny katastrof ČLS JEP, Česká internistická společnost ČLS JEP, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP a další odborné společnosti ČLS JEP.

Seznam zkratk

POCUS – Point-of-Care ultrasonografie

Czech POCUS group – Mezioborová pracovní skupina pro doporučené postupy, vzdělávání a výzkum v oblasti Point-of-Care ultrasonografie (Czech Multidisciplinary Task Force Group for standards, education and research in Point-of-Care ultrasound)

ČLS JEP – Česká lékařská společnost Jana Evangelisty Purkyně

ON-LINE KURZ

Praktický pohled na CVD

Seminář a ultrazvukové vyšetření periferních žil dolní končetiny s doporučením pro klinickou praxi

PŘEDNÁŠKY

- **Chronické žilní onemocnění dolních končetin, doporučení pro léčbu varixů a souvisejících stavů** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)
- **Klinická anatomie periferních žil dolních končetin (důležité vztahy a perličky pro kliniku)** – prof. MUDr. David Kachlák, Ph.D. (Ústav anatomie 2. LF UK)
- **Chirurgická léčba varikózního syndromu DK** – MUDr. Marek Šlais (Kardiologická klinika, 2. LF UK a FN Motol)
- **Praktická část** – MUDr. Petra Zimolová (Kardiologická klinika 2. LF UK a FN Motol)

ODBOBNÝ GARANT: MUDr. Petra Zimolová

POŘADATEL: Společnost SOLEN, s. r. o.,
ve spolupráci s Kardiologickou klinikou
2. LF UK a FN Motol

POČET
KREDITŮ **2**

Registrace
ZDARMA

TERMÍN

září 2022
až srpen 2023

dostupný na
online.solen.cz



KONTAKT: Mgr. Vendula Pávková
+420 777 714 679 | pavkova@solen.cz



PARTNER


Pierre Fabre
Médicament

Hluboká žilní trombóza – postavení ultrazvuku v diagnostice a dalším sledování pacientů

Tomáš Hauer^{1,2,3}

¹Cévní Centrum České Budějovice, s. r. o.

²Cévní program, Nemocnice České Budějovice, a. s.

³Kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Královské Vinohrady a 3. lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Praha

Hluboká žilní trombóza představuje přetrvávající výzvu z hlediska diagnostiky, léčby i follow-upu pacientů. Všechny tyto kroky se často odehrávají v interních ambulancích, které tak musí obsáhnout celý tento proces. Jeho klíčovou částí je cévní sonografie, bez které nelze validně stanovit diagnózu žilní trombózy, její formy, a vhodné léčby. Rozeznáváme dva režimy cévní sonografie, Point-of-Care a expertní vyšetření, ve dvou různých fázích (diagnostická a follow-upová sonografie). Nároky na každé z nich se liší, a provádí je lékaři s různým stupněm expertízy. Oba mody mají přesně stanovené požadavky na způsob provedení a výstupy, jejich dodržení vede ke korektnímu stanovení diagnózy, včasnému zahájení léčby a stanovení optimálního postupu po základní době léčby.

Klíčová slova: hluboká žilní trombóza, cévní sonografie, point-of-care vyšetření, expertní sonografie, follow-up, plicní embolie.

Deep vein thrombosis – the role of ultrasound in the diagnosis and follow-up of patients

Deep vein thrombosis still represents a challenge regarding the diagnostics, treatment and follow-up. All these steps are often performed in the internal medicine ambulatory centers and such clinics therefore need to be able to manage the whole process. Its key part is vascular sonography, which is needed to establish the diagnosis, the form of thrombosis and proper treatment course. There are two types of vascular sonography – Point of Care and expert sonography, being performed in two different regimes (diagnostic and follow up sonography). There are different demands for each of these two types, and each type is performed by physicians with different level of expertise. There are well defined criteria for performance and conclusions made for each type, and their precise fulfillment leads to establishment of diagnosis of DVT, early treatment initiation and setting of optimal strategy following the baseline treatment period.

Key words: deep vein thrombosis, vascular sonography, point-of-care examination, expert sonography, follow-up, pulmonary embolism.

Úvod

Žilní tromboembolismus (VTE) jako onemocnění s vysokou mírou morbidit a mortality (370 000 úmrtí ročně v důsledku VTE dle Cohenovy studie v 6 zemích EU) (1) zůstává jednou ze zásadních výzev, kterým čelí velká rodina interní medicíny. I přes pokroky v diagnostice (skórovací systémy, dostupnost vaskulární sonografie, dostupnost stanovování D-dimerů) i léčbě (LWMH, DOACs) se jeví počet pacientů nediodagnostikovaných, diagnostikovaných pozdě či prodávajících vysoce rizikovou či rovnou fatální epizodu VTE jako neúnosně vysoký. Zásadní

roli ve zlepšování péče na poli VTE musí hrát (a často také hrají) i internisté, kteří jednak disponují bohatou paletou léčebných možností a nezdědka se věnují vaskulární sonografii, která se jeví jako klíčový prvek nejen v diagnostice VTE, ale také v následném sledování.

Cíle léčby žilního tromboembolismu

Základní cíle léčby žilního tromboembolismu (tedy hluboké žilní trombózy (HŽT) a/nebo embolie plicnice (PE) se za dekády nezměnily a jsou imperativem, kterého bychom si měli být v každém kontaktu

s nemocným trpícím VTE vědomí. Bezprostředními (tedy akutními) cíli léčby VTE jsou:

- stabilizace (struktury) stávajícího trombu,
- zabránění růstu trombu,
- rozpuštění stávajícího trombu,

což vede k redukcí rizika vzniku embolie plicnice či brání její rekurenci, v konečném důsledku tedy jejich naplnění bezprostředně redukuje morbiditně-mortalitní konsekvence VTE. Dlouhodobými cíli léčby VTE jsou:

- redukce rekurence VTE,
- redukce rizika vzniku nejobávanější dlouhodobé komplikace žilní trombózy – posttrombotického syndromu, který je jednotkou ignorovanou navzdory tomu, jak zásadně snižuje kvalitu života pacientů,
- redukce rizika vzniku nejobávanější dlouhodobé komplikace embolie plicnice – chronické trombembolické plicní hypertenze (CTEPH), která je komplikací stále ještě významně poddiagnostikovanou a málo zvažovanou navzdory tomu, jaké má morbiditně-mortalitní důsledky, a navzdory tomu, že v ČR je k dispozici kurativní léčba alespoň pro některé pacienty, totiž endarterektomie plicnice.

Vaskulární sonografie a HŽT

Nejčastějším místem výskytu hluboké žilní trombózy jsou hluboké žíly dolních končetin a pánevní žíly a trombóza v těchto lokalitách je pak nejčastějším zdrojem pro plicní embolii. Abychom mohli výše zmiňované cíle spojené s VTE naplňovat, potřebujeme metodu, která umožní s dostatečnou senzitivitou a specificitou, reprodukovatelně, s co nejmenší možnou mírou invazivity diagnostikovat přítomnost trombu v těchto žilách. Takovou metodou je vaskulární sonografie (nejméně v jejím duplexním modu) (2). Na tomto místě je třeba odmítnout rutinní používání jiných metod v diagnostice HŽT (invazivní venografie, CT a MR modality apod.). Senzitivita i specificita vaskulární sonografie v diagnostice VTE v rukou zkušeného vaskulárního sonografisty přesahuje 94, respektive 97 % (3). Základní role cévní sonografie na poli žilní trombózy tedy je:

- potvrdit či vyvrátit přítomnost trombu v žilách pánve a dolních končetin,
- ozřejmit stav žilního systému, přítomnost event. reziduální trombózy, přítomnost hlubokého žilního refluxu po základní či extenzované době léčby, v každém případě vždy před ukončením léčby dané epizody HŽT.

Diagnostická sonografie při HŽT

V rámci diskuzí o výhodách a nevýhodách dobré dostupnosti vaskulární sonografie v ČR mezi lékaři zainteresovaných odborností zaznává řada podnětných argumentů, v očích autora tohoto sdělení se ale často ztrácí ten zásadní: pacient jednou vaskulárně sonograficky vyšetřený a uzavřený s pozitivním či negativním výsledkem z hlediska HŽT vstupuje do dalšího léčebného procesu, kdy často není žádná možnost opakovat zobrazovací vyšetření, a další lékaři plynule navazují (zcela pochopitelně) na závěr stanovený vaskulárním sonografistou. V případě potvrzení diagnózy je rozhodnuto o indikaci antikoagulační léčby, která ani v éře léků ze skupiny přímých orálních antikoagulancií (DOAC) v žádném případě není bez komplikací. Na druhé straně

pacient, u kterého HŽT diagnostikována není, antikoagulační léčbu neobdrží a je často odeslán na ambulanci kožní, ortopedickou či jinou. V každém případě je třeba vyvarovat se falešně pozitivních, ale i falešně negativních výsledků, kdy obě varianty mohou mít život ohrožující následky. Zatímco empirie autora sdělení je spíše pozitivní a špatně zhodnocená sonografická vyšetření se nám jeví jako spíše vzácná (reprezentativní data z ČR nemáme), Zhangova metaanalýza z roku 2019 zpracovávající 41 studií s téměř 4 000 (4) pacienty ukazuje, že špatně diagnostikovaných pacientů může být až 50 % zejména tam, kde diagnostiku neprovádí vysoce trénovaní specialisté. I v podmínkách ČR se však setkáváme s tím, že zejména mimo běžnou pracovní dobu je vaskulární sonografie k vyloučení HŽT prováděna i suboptimálně vyškolenými kolegy často bez zvláštní specializované způsobilosti alespoň v interně a bez intenzivního výcviku na tomto poli a závěry takových vyšetření je jistě potřeba hodnotit v náležitém kontextu, se zdravou mírou skepse. Z tohoto důvodu je třeba rozdělovat diagnostickou vaskulární sonografii na poli HŽT na sonografii v režimu Point-of-Care (POC) na jedné straně, a expertní komplexní vaskulární sonografii na straně druhé s tím, že na obě tato vyšetření klademe jiné nároky a přináší nám jiné informace.

Point-of-Care sonografie v diagnostice HŽT

Point-of-Care sonografie v diagnostice HŽT je metoda, která nám má přinést jednu zásadní informaci: u pacienta jsme prokázali přítomnost nestlačitelných hmot v hlubokých žilách dolní končetiny a pacient tak má s velmi vysokou pravděpodobností HŽT. Jedná se o vyšetření, které má velmi slušnou (vysokou) pozitivní prediktivní hodnotu, o poznání nižší je však jeho negativní prediktivní hodnota. Základním postulátem je, že přítomnost objemného obturujícího trombu v úseku třísla–podkolenní je schopen prokázat i lékař s relativně základním tréninkem. I takový trombus se dá nicméně, zejména v terénu edému, obezity, špatně tkáňové echogenity apod., přehlédnout. Myslet musíme i na nálezy, které mohou být s trombem zaměněny (viz dále). Šedou zónou je pak průkaz přítomnosti trombů v žilách pánve (typický falešně negativní výsledek je u pacientek s trombózou kyčelních žil u Mayova-Thurnerova syndromu, kdy první desítky hodin mohou být žíly od třísla distálně volné) a v bérceových žilách, což je často kompetitivní disciplína i pro zkušené vaskulární sonografisty. Další limitací Point-of-Care diagnostiky HŽT je pak skutečnost, že vaskulární sonografie vyžaduje kvalitní přístroj, a to i v tomto omezeném vyšetřovacím režimu. Základními charakteristikami a požadavky na Point-of-Care sonografii HŽT tedy jsou:

- stanovení přítomnosti nestlačitelného obsahu v lumen žíly při příčné kompresi sondou v B modu:
 - v úrovni třísla (vena femoralis comunis),
 - na stehně (vena femoralis superficialis),
 - opět na stehně (vena safena magna),
 - v zákolenní (vena poplitea),
- přičemž přítomnost nestlačitelných struktur intraluminálně, alespoň v jedné z těchto 4 lokalit, je diagnostickým kritériem pro přítomnost žilní trombózy, naopak úplná stlačitelnost žil ve všech 4 těchto lokalitách je vylučovacím kritériem pro proximální HŽT,

- je třeba, aby si sonografista byl alespoň bazálně vědom nálezu jako: aneurysma arteria poplitea, Bakerova cysta, nitrosvalový hematoma, neboť tyto struktury mohou být při Point-of-Care sonografii zaměněny za žilní trombus.

Zajímavou modalitou se v souvislosti s POC sonografií HŽT jeví současné použití skórovacích systémů, které nás informují o „předtestové“ pravděpodobnosti HŽT (typicky Wellsovo skóre a další), společně se stanovením D-dimerů, jejichž negativní (tedy nezvýšená) hodnota má i přes řadu limitací spojených s jejich testováním a hlavně interpretací výsledků významnou negativní prediktivní hodnotu a u takových pacientů by vlastně sonografie ani neměla být nutná (5). Použití všech racionálních doprovodných metod u pacientů podstupujících pouze POCT sonografii v rámci DVT je pro zvýšení pravděpodobnosti stanovení správné diagnózy vhodné (6). Pacient, u kterého je POCT vyšetřením prokázána HŽT, má být léčen dle lokálních standardů léčby trombozy (antikoagulace, komprese, mobilizace atd.). Vždy (i u pacienta s negativním výsledkem vyšetření) myslíme v kontextu anamnézy a klinického stavu na možnost embolie plicnice. Při nejistotě o výsledku vyšetření je třeba pokorně zvážit další postup, zejména ve smyslu případného zajištění pacienta LMWH do doby definitivního potvrzení nebo vyvrácení diagnózy, pro které budeme potřebovat expertní sonografické vyšetření v co nejčasnějším terénu.

Expertní vaskulární sonografie v diagnostice HŽT

Od expertní vaskulární sonografie očekáváme komplexní zhodnocení stavu žilního řečiště od vena cava inferior po distální bérec. Vedle potvrzení/vyloučení přítomnosti trombu také popisuje další zachycené patologie (objemné pláty sousedících tepen, aneurysmata, cysty, svalové ruptury a hematomy) a často tak stanoví jinou, netrombotickou diagnózu, včetně doporučení o dalším směřování pacienta. Expertní sonografie vyšetřuje žilní systém v B modu, tedy ve 2D, v barevném dopplerovském zobrazení (duplexní vyšetření) a často vyšetřujeme i spektrální křivku, pak hovoříme o vyšetření triplexním. Ideální variantou je, když vyšetřujícím sonografistou je klinicky zaměřený lékař (internista, angiolog či kardiolog). Vyšetření takovým lékařem je totiž přímo spojeno se stanovením dalšího postupu, preskripce léčby a stanovením režimových opatření, a tato zodpovědnost za další osud pacienta kultivuje i samotné vaskulární sonografické vyšetření včetně jeho výstupů a redukuje zejména falešně pozitivní výsledky, kterými jsou někdy ve vyšší míře zatížena vyšetření provedená radiology. Zde je třeba uvést, že standardem léčby akutní HŽT je léčba přímými orálními antikoagulancii, a léčba warfarinem nebo prolongovaná léčba LMWH jsou vyhrazeny pro zvláštní případy. Imperativem je, že u HŽT je potřeba dosáhnout plného stabilního antikoagulačního efektu co nejdříve po stanovení diagnózy, a právě DOAC jsou ideálním lékem splňujícím tyto požadavky.

Sonografický follow up a jeho vztah k managementu léčby a formě sekundární prevence VTE

Komplexní rozbor délky léčby jednotlivých subtypů HŽT přesahuje rozsah tohoto textu. Platí, že epizodu VTE primárně léčíme dle typu

prodělané příhody (dle typu vyvolávající příčiny). Základní dobou léčby HŽT rozumíme období 3 měsíců od diagnózy. Léčba delší než 3 měsíce je léčbou prolongovanou a jejím hlavním smyslem je sekundární prevence, nikoliv léčba stávající epizody VTE. Takzvané provokované trombozy, kterými ve skutečnosti rozumíme trombozy vyvolané silným vyvolávajícím faktorem, jehož působení již pominulo (recentní operace, úraz, sádrová fixace apod.), léčíme právě po dobu 3 měsíců a byla-li antikoagulace po celou dobu účinná, důvod pro prolongování léčby nad tuto základní dobu není. To platí i v případě, že na kontrolní sonografii zachytíme rozsáhlé trombotické zbytky v žilách dolních končetin. V takovém případě se někdy uchylujeme k prolongování léčby do doby 6 měsíců, málokdy však dosahujeme další významné rekanalizace postižených žil a jistě bychom pacienty s tímto typem HŽT dále antikoagulovat neměli, a to zejména ve světle toho, že nám pro případné další prolongování léčby zcela chybí opora v datech a doporučeních. Na druhé straně stojí pacienti s proximálním idiopatickým HŽT (po první i opakované příhodě) či s vysloveně slabými vyvolávajícími faktory, kdy je zjevné, že vysazení antikoagulace není pro vysoké riziko rekurence bezpečné a léčbu bychom zde ukončili jen v případě neúnosně vysokého krvácivého rizika. Zvláštní kapitolu by zasloužila souvislost délky antikoagulační léčby v souvislosti zejména s nesmírně přeceňovaným vlivem genetických trombofilii.

Následné sonografické nálezy u těchto pacientů pak mohou být argumentem posilujícím indikaci pro prolongování léčby směrem k léčbě časově neohrazené (snažím se vyhýbat výrazu „léčba trvalá“). Kontrolní sonografie má být provedena vždy před případným ukončením antikoagulační léčby dané epizody HŽT. Takové sonografické vyšetření patří do ranku expertního vyšetření a provádět ho mají jen zkušení cévní sonografisté. Základními požadavky na následné sonografické vyšetření jsou:

- stanovení průchodnosti žilního systému dané končetiny od vena cava inferior po distální bérec,
- detailní popis lokalizace a rozsahu reziduálních trombotických změn, jsou-li přítomny,
- popis demaskovaných anomálií v žilní anatomii, jsou-li přítomny,
- přítomnost hlubokého žilního refluxu,
- event. popis stavu povrchového žilního systému, který však nemusí být nutnou součástí vyšetření.

Je třeba si uvědomit, že znalost rozsahu posttrombotických změn při ukončení léčby je zcela klíčová a je nutné, aby pacienti měli tuto zprávu k dispozici. Pacienti po prodělané tromboze totiž často – poučení předchozí epizodou – navštěvují při jakékoliv bolesti či otoku končetiny cévní ambulance s obavou z recidivy. Pro sonografistu je znalost stavu žilního řečiště před ukončením antikoagulační léčby klíčová. Pomáhá mu odlišit staré změny od nové trombozy a celkově se tak snižuje možnost falešně pozitivních i falešně negativních výsledků. Riziko záměny starých trombotických změn za novou trombozu není malé a má pro pacienta zásadní důsledky (domnělá recidiva VTE je častým důvodem pro časově neohrazenou antikoagulační léčbu). Je nutno ale konstatovat, že pacienti s trombotickými zbytky po řádné či prolongované době léčby dané epizody VTE mají vyšší riziko

Fraxiparine Forte

nadroparinum calcicum



Nadroparin podávaný 1x denně je srovnatelně účinný a bezpečný jako shodná dávka nadroparinu rozdělená do dvou denních dávek¹



Fraxiparine Forte 0,6 ml



Fraxiparine Forte 0,8 ml



Fraxiparine Forte 1,0 ml

Zkrácená informace o přípravku: Fraxiparine Forte 19 000 IU/1ml injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

Složení: Nadroparinum calcicum 19000 IU anti Xa v 1 ml přípravku. **Indikace:** Léčba tromboembolické choroby (TEN) u dospělých pacientů. **Dávkování a způsob podání:** Dávka dle tělesné hmotnosti (0,1 ml/10 kg), s.c. 1× denně obvykle po dobu 10 dnů (nevysazujeme dříve, než je nastavena účinná warfarinizace). **Speciální skupiny pacientů: Porucha funkce ledvin:** Pokud je po zvážení individuálních rizikových faktorů pro vznik krvácení a tromboembolismu u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu ≥ 30 ml/min a < 50 ml/min, tj. $\geq 0,5$ ml/s a $< 0,83$ ml/s) považováno snížení dávky za vhodné, doporučuje se snížit dávku o 25 až 33 %. Fraxiparine Forte je kontraindikován u pacientů s těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu < 30 ml/min, tj. $< 0,5$ ml/s). **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na nadroparin, heparin nebo jeho deriváty, včetně dalších nízkomolekulárních heparinů nebo na kteroukoli pomocnou látku; trombocytopenie po nadroparinu v anamnéze, aktivní krvácení nebo zvýšené riziko krvácení v souvislosti s poruchami krevní srážlivosti (s výjimkou DIC, která není způsobena heparinem), organická poškození se sklonem ke krvácení, CMP s krvácením, akutní infekční endocarditis, těžké poškození ledvin (Clkreat < 30 ml/min, tj. $< 0,5$ ml/s) u pacientů léčených terapeutickou dávkou nadroparinu pro TEN, u elektivních chirurgických výkonů je lokoregionální anestezie kontraindikována, pokud je současně podáván nízkomolekulární heparin v léčebných indikacích. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Vzhledem k možnosti vzniku HIT mají být v průběhu léčby nadroparinem sledovány trombocyty. V případě podání přípravku Fraxiparine Forte souběžně se spinální/epidurální anestézií nebo lumbální punkcí je zapotřebí dodržovat specifická doporučení týkající se časového odstupu aplikace jednotlivých dávek (nejméně 24 hodin). U pacientů s poškozením ledvin zvážit delší časové intervaly. Následující dávka má být podána nejdříve po 4 hodinách. Nadroparin má být znovu podán až po ukončení chirurgického výkonu. Zvýšené opatrnosti je třeba u pacientů s hepatální/renální nedostatečností, závažnou arteriální hypertenzí, VCHGD v anamnéze nebo se stavy s možným krvácením, u vaskulárních poruch cévnatky a sítnice a stavů po operaci CNS či oka. U starších pacientů zhodnotit před začátkem léčby renální funkce. Heparin může snížením sekrece aldosteronu vést k hyperkalémii. **Interakce:** Opatrnost při užívání perorálních antikoagulantů, systémových (glukokortikoidů a dextranů). **Nedoporučené kombinace:** Salicyláty, NSAID, antiagregancia. **Nežádoucí účinky:** Krvavivé projevy v různých místech (včetně případů spinálního hematomu), častěji u pacientů s dalšími rizikovými faktory, malé krevní výrony v místě vpichu; zvýšení transamináz, reakce v místě vpichu. **Balení:** 0,6 ml, 0,8 ml, 1 ml x 2 nebo 10 předplněných injekčních stříkaček. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Mylan IRE Healthcare Limited, Unit 35/36 Grange Parade, Baldoyle Industrial Estate, Dublin 13, Irsko. **Registrační číslo:** 16/043/00-C. **Datum poslední revize textu:** 20. 1. 2022. **Způsob výdeje:** Vázaný na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Hrazený z veřejného zdravotního pojištění. **Dříve, než přípravek předepíšete, seznáme se, prosím, s úplnou informací o přípravku (SPC).**

Reference: 1. Charbonier B.A. et al. Comparison of once daily with a twice daily subcutaneous low molecular weight heparin regimen in the treatment of deep vein thrombosis. FRAXODI group. PMID 9609216.

FRA-2023-0002

Viatrix CZ s.r.o.

Evropská 2590/33C, 160 00 Praha 6, tel.: +420 222 004 400
e-mail: officecz@viatrix.com, www.viatrix.com



rekurence TEN (7) a je třeba zopakovat, že tento nálezn je podpůrným argumentem pro časově neohrazenou léčbu.

Praktické aspekty cévní sonografie

Sonografické vyšetření žil dolních končetin se provádí na dostatečně kvalitním přístroji, pomocí lineární vaskulární sondy (pánevní žily vyšetřujeme konvexní abdominální sondou). Pacient musí odložit kalhoty tak, aby byl plně přístupný segment třísla–kotník. Vyšetření začíná v poloze na zádech, při expertním vyšetření nejprve abdominální sondou hodnotíme stav dolní duté žily a pánevních žil, dále postupujeme lineární sondou od třísla po distální stehno, vizualizujeme žíly (vena femoralis superficialis je často přítomna ve dvou kmenech) a v příčném modu se snažíme docílit plné komprese vény tak, aby se tato zcela ztratila a v obraze zůstala „nekomprimovatelná“ doprovodná tepna (takto je dosaženo vylučovacího kritéria trombózy). Nepoužíváme hrubou sílu. Tuto 2D modalitu zkušený sonografista doplňuje o barevné dopplerovské vyšetření a využitelné je i vyšetření spektrální křivky. Následně pacienta otáčíme na břicho a analogicky hodnotíme vyšetření popliteální vény. Pokračujeme vizualizací a kompresí bérčovských žil (pozor na nekomprimovatelnost fibulárních žil v úseku při hlavičce fibuly, kdy tento nálezn není trombózou, ale nestlačitelnost je dána anatomickými souvislostmi), které jsou pro svůj malý rozměr obtížné k zobrazení. Zatímco přítomnost trombu v bérčovských žilách je dobře viditelná a pozitivní prediktivní hodnota takového vyšetření je vysoká i u méně zkušených kolegů, řada lékařů se se zdravou mírou pokory ostýchá jednoznačně bérčovskou trombózou vyloučit. K lepšímu naplnění a lepší vizualizaci si tak můžeme pomoci tak, že se pacient postaví na schůdky či svésí nohy z vyšetřovacího lůžka, na druhé straně je vyšetření v těchto pozicích pro lékaře technicky náročnější. Není-li si vyšetřující jednoznačně jist přítomností či naopak absencí trombózy, jediným dalším správným postupem je zvažování zajištění pacienta LMWH (což také není bez rizik) a zprostředkování brzké expertní sonografie.

Provedení cévně sonografického vyšetření

Cévně sonografické vyšetření klinickým lékařem (internistou, angioletem či kardiologem) by mělo v jedné době obsahovat také klinické

vyšetření. Nezbytným minimem je základní anamnéza zohledňující specifické rizikové faktory VTE i krvácení, graviditu, rodinnou anamnézu VTE. Důležité je uvedení lékové anamnézy, se zvláštním zřetelem na medikaci zvyšující krvácivé riziko a lékové interakce antikoagulancií. Záznam o objektivním vyšetření klade důraz na celkový stav, známky embolie plicnice a popis stavu suspektní končetiny. Následuje popis vlastní sonografie ideálně s kvantifikací míry přehlednosti vyšetření, podrobný popis trombu, je-li přítomen (odkud a kam sahá, jaká je jeho struktura, je-li hlava trombu fixovaná či vlající), a jednoznačný a stručný závěr. Následné doporučení musí obsahovat detailní údaj o doporučené léčbě včetně podrobného dávkování, při indikaci léčby LMWH je třeba jednoznačně uvést, že pacient byl poučen o způsobu aplikace. Ideální je první aplikaci LMWH provést společně s pacientem. Následuje doporučení stran režimových opatření (dostatečný přiměřený pohyb je základním kamenem léčby HŽT a na lůžku neupoutáváme ani pacienty s vlajícím trombem) a komprese. Další nedílnou součástí je soubor případných nezbytných laboratorních a zobrazovacích vyšetření, poučení o možných komplikacích antikoagulační léčby a reakci na ně. Nesmí chybět údaj o doporučeném termínu kontroly. Ideální situací je umožnění domácí léčby HŽT, hospitalizace je dnes vyhrazena spíše pro zvláštní případy.

Závěr

Žilní trombóza je onemocnění, které stále představuje zásadní výzvu pro širokou rodinu interních oborů. Nezastupitelnou roli v diagnostice, managementu i následném sledování pacientů s HŽT má vaskulární sonografie. Ta představuje postup, který je vhodné (v režimu POC vyšetření i v expertním režimu) integrovat do společného přístupu s vyšetřením klinickým. Proto je vaskulární sonografie u HŽT důležitým tématem (nejen) pro internisty. Ambicí interních oddělení by mělo být, aby disponovaly týmem vaskulárních sonografistů, kteří jsou schopni kvalitní diagnostiky žilní trombózy. Stejně tak žádoucí je, aby vaskulární sonografie (nejen) žilní trombózy byla součástí dostupných vyšetřovacích metod v rámci mimonemocničních cévních ambulancí. Kvalitně provedená cévní sonografie v rukou internistů umožňuje nejen časnou detekci HŽT, ale také okamžité zahájení terapie i vedení následné léčby.

LITERATURA

1. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, et al. VTE Impact Assessment Group in Europe (VITAE). Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. *Thromb Haemost.* 2007 Oct;98(4):756-64.
2. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, et al. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging.* 2005 Oct 3;5:6.
3. Kainz B, Heinrich MP, Makropoulos A, et al. Non-invasive diagnosis of deep vein thrombosis from ultrasound imaging with machine learning. *NPJ Digit Med.* 2021 Sep 15;4(1):137.
4. Zhang Y, Xia H, Wang Y, et al. The rate of missed diagnosis of lower-limb DVT by ultrasound amounts to 50% or so in patients without symptoms of DVT: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2019 Sep;98(37):e17103.
5. Pulivarthi S, Gurram MK. Effectiveness of d-dimer as a screening test for venous thromboembolism: an update. *N Am J Med Sci.* 2014 Oct;6(10):491-9.
6. Barrosse-Antle ME, Patel KH, Kramer JA, et al. Point-of-Care Ultrasound for Bedside Diagnosis of Lower Extremity DVT. *Chest.* 2021 Nov;160(5):1853-1863.
7. Young L, Ockelford P, Milne D, et al. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost.* 2006 Sep;4(9):1919-24.

V prevenci demence je třeba se zaměřit na časnou a důslednou léčbu hypertenze

Miroslav Souček

II. interní klinika FN u sv. Anny v Brně

Mozek patří mezi cílové orgány hypertenze. Pacienti s hypertenzí mají nejen vyšší riziko cévních mozkových příhod, ale i poklesu kognitivních funkcí a demence. Rozvoj změn v bílé hmotě a atrofie šedé hmoty mozkové navozené vysokým tlakem krve se rozvíjejí plíživě již od nástupu hypertenze, a to i u mladých jedinců. Efekt vysokého tlaku krve na cévní stěnu se kumuluje v čase, a proto hypertenze u mladších osob znamená zvýšené riziko demence ve vyšším věku. Hypertenzi v mládí nelze považovat za benigní onemocnění. Hypertenze ve středním věku zvyšuje riziko vzniku demence o 61 %. Důsledná a včasná kompenzace hypertenze dokáže nepříznivý vývoj směrem k demenci a nesoběstačnosti pacienta zvrátit. Data z porovnání jednotlivých antihypertenziv z hlediska prevence demence jsou skromná. Bylo ale zjištěno, že blokátory systému renin-angiotenzin chrání před Alzheimerovou chorobou více než ostatní skupiny antihypertenziv. Pro dosažení rychlé a účinné kompenzace hypertenze je obvykle nutná kombinace antihypertenziv. Pomocí fixní trojkombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu lze dosáhnout cílových hodnot krevního tlaku < 130/80 mm Hg během 3 měsíců u 93 % pacientů.

Klíčová slova: hypertenze, demence, kognitivní funkce, poškození cílových orgánů navozené hypertenzí, inhibitory RAS, ACEI, sartany, fixní trojkombinace antihypertenziv, Triplixam.

In the prevention of dementia, the focus should be on early and consistent treatment of hypertension

The brain is among the target organs of hypertension. Patients with hypertension have a higher risk of developing stroke as well as experiencing a decline in cognitive functions and dementia. Changes in the white matter and atrophy of the grey matter of the brain induced by high blood pressure develop insidiously since the onset of hypertension, even in young individuals. The effect of high blood pressure on the vessel wall cumulates in time; therefore, hypertension in younger people implies an increased risk of dementia in older age. Hypertension in young age cannot be considered a benign condition. Hypertension in middle age increases the risk of dementia by 61 %. Consistent and early hypertension control can reverse the adverse development towards dementia and lack of self-sufficiency in the patient. Data comparing individual antihypertensive drugs in terms of preventing dementia are scarce. However, renin angiotensin system blockers have been found to protect against Alzheimer's disease more than other classes of antihypertensive drugs. To achieve rapid and effective hypertension control, a combination of antihypertensive drugs is usually required. Using a fixed-dose triple combination of perindopril, indapamide, and amlodipine, blood pressure targets of < 130/80 mm Hg can be achieved within three months in 93 % of patients.

Key words: hypertension, dementia, cognitive function, hypertension-induced end-organ damage, RAS inhibitors, ACEI, sartans, fixed-dose triple combination of antihypertensive drugs, Triplixam.

Hypertenze, cévní mozkové příhody a demence

Cévní mozkové příhody (CMP) jsou v ČR druhou hlavní příčinou smrti (1). Jedním z nejvýznamnějších rizikových faktorů CMP je

arteriální hypertenze. Symptomatické poškození mozku navozené hypertenzí zahrnuje kromě CMP také pokles kognitivních funkcí a rozvoj demence. Rozvoj demence v důsledku hypertenze je dlou-

hodobý proces s kumulací nepříznivého dopadu v čase. Předchází mu subklinické poškození mozku (zmnožení bílé hmoty, němé infarkty a mikrohemoragie), které lze nalézt u pacientů nad 65 let u 44 % jedinců s hypertenzí (2).

Pokud se týká CMP, 54 % všech těchto příhod je způsobeno vysokým krevním tlakem. Jedinci s arteriální hypertenzí mají 3–4násobné riziko CMP v porovnání s obecnou populací. Zásadní význam pro prevenci CMP má proto kompenzace hypertenze. Dostatečné kompenzace krevního tlaku k doporučeným hodnotám je ve velké části případů možné dosáhnout pouze kombinací antihypertenziv. Bylo doloženo, že s každou další přidanou skupinou antihypertenziv klesá riziko CMP o 23 % (3).

Naléhavá začíná být problematika demence. Nejen v ČR dochází vlivem stárnutí k nárůstu prevalence kognitivní dysfunkce. Odhaduje se, že do roku 2050 se počet pacientů s demencí u nás více než zdvojnásobí ze stávajících 180 000 na 400 000 případů. K rozvoji demence přispívá i hypertenze, a to cestou zvýšení tuhosti intrakraniálních tepen (4, 5). Jak vyplývá z klinického výzkumu, přítomnost hypertenze ve středním věku zvyšuje riziko vzniku demence o 61 % (6). Neléčená mírná až střední hypertenze ve věku 50–60 let zvyšuje riziko lézí bílé hmoty spojených s demencí (7). Již krevní tlak 120/80 mm Hg ve věku 19–40 let je spojen s redukcí šedé hmoty mozkové (8). To vše naznačuje, že cestou, jak omezit rozsah pandemie demence, je včasná a důsledná kompenzace hypertenze již od mládí (9).

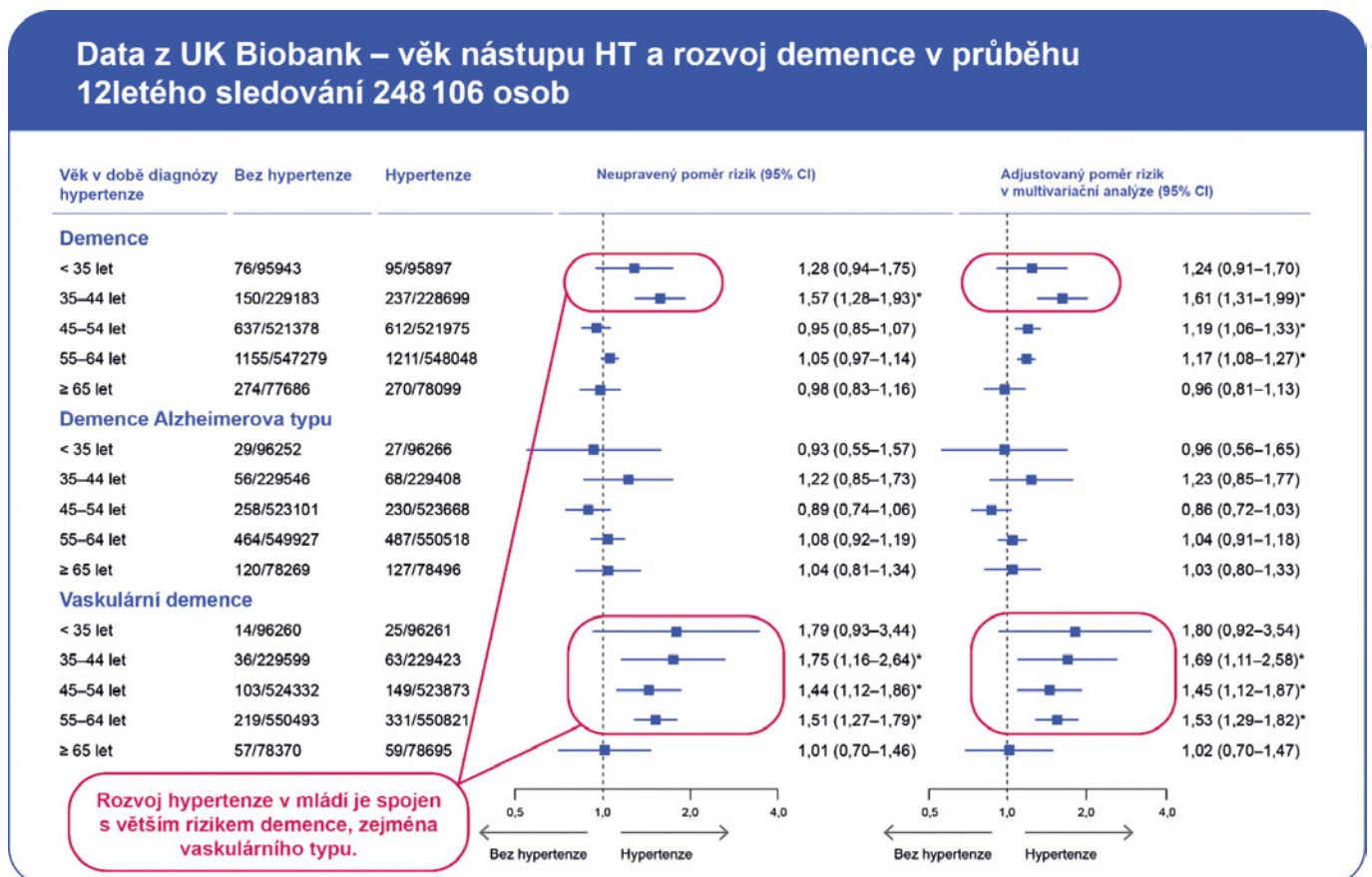
Mozek jako cílový orgán hypertenze

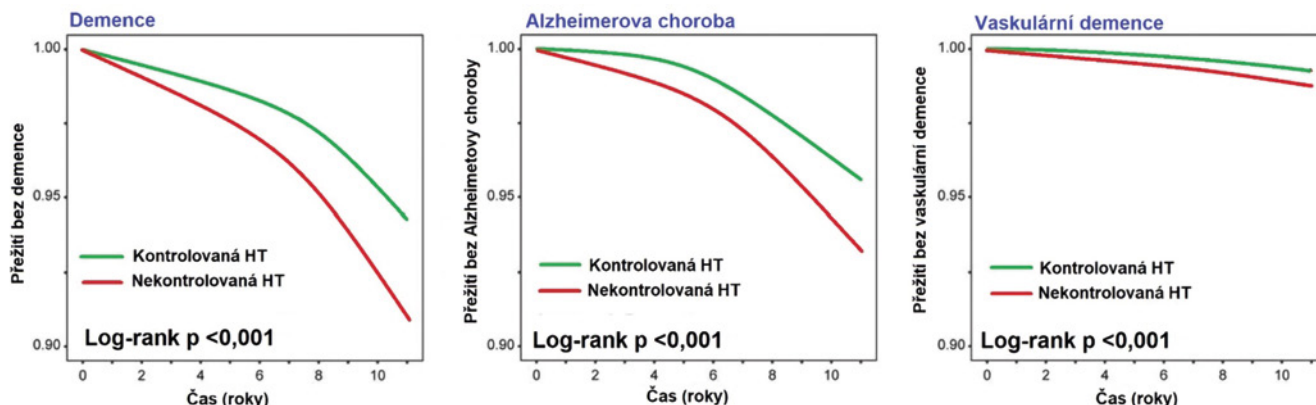
Mezi cílové orgány hypertenze patří cévy, srdce, ledviny, mozek a oči. Ve studii se 142 pacienty s hypertenzí bylo zjištěno poškození srdce u 21 %, poškození ledvin u 26 % a subklinické poškození mozku u 44 % případů (2). Subklinické poškození mozku lze identifikovat pomocí magnetické rezonance jako hyperdensit v bílé hmotě, které nacházíme u starších osob s hypertenzí, němé infarkty, přítomné u 10–30 % hypertoniků, a mikrohemoragie, které se vyskytují asi u 5 % těchto pacientů (2). Subklinické poškození mozku je nezávislým, aditivním a prognosticky relevantním markrem preklinického poškození cílových orgánů souvisejícím s hypertenzí (2).

Souvislost mezi incidencí demence / zhoršením kognitivních funkcí a výskytem subklinického poškození mozku je již dlouho doložena. Relativní riziko demence je při výskytu 1–2 lakunárních infarktů v bazálních gangliích, thalamu nebo bílé hmotě 20násobné (2).

Negativní vliv hypertenze na cílové orgány se v čase kumuluje (11). Pokud jsou tedy cévy vystaveny vysokému krevnímu tlaku dlouhodobě, je riziko poškození cílových orgánů vyšší. Z tohoto pohledu je riziková zejména hypertenze u osob mladšího a středního věku s předpokládanou větší zbývající délkou života, a tedy i dlouhodobější expozicí cévní stěny vysokému krevnímu tlaku. Hypertenzi v mládí proto nelze považovat za benigní onemocnění a její léčbu odkládat.

Obř. 1. Rozvoj hypertenze v mládí zvyšuje riziko demence ve stáří (14)



Obr. 2. Vliv kompenzace krevního tlaku na rozvoj demence u nízkorizikových pacientů s hypertenzí 1. stupně (15)

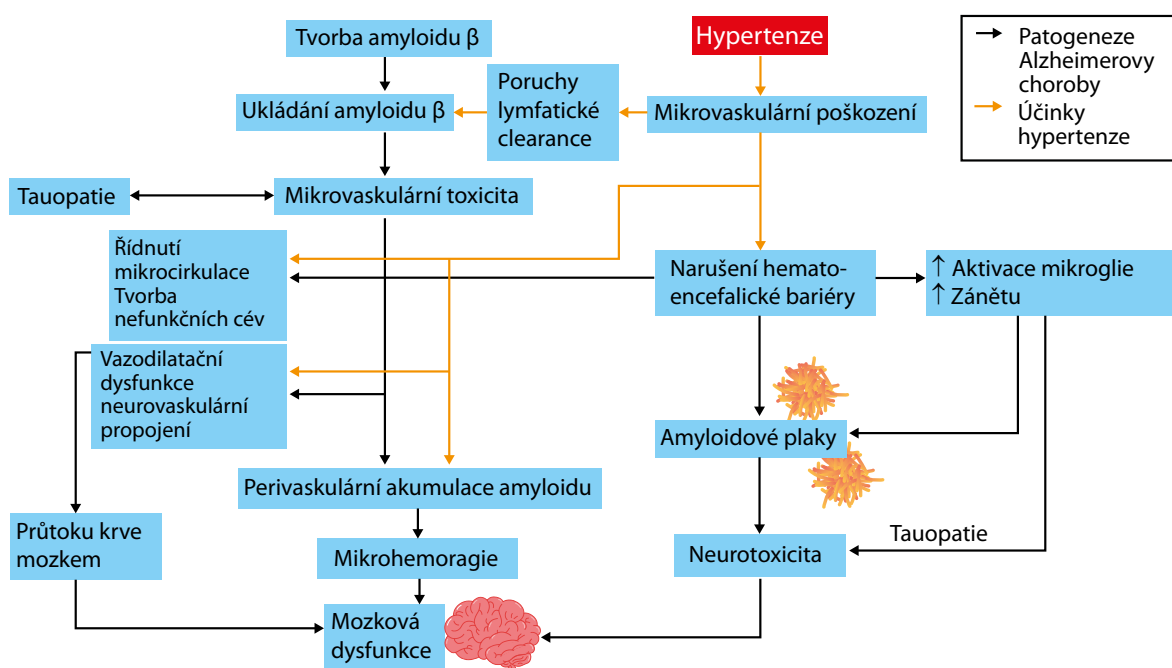
Riziko hypertenze v mladším věku pro rozvoj demence

Studie CARDIA ukázala, že v 50 letech má polovina osob s hypertenzí poškozen nejméně 1 cílový orgán (12). Ke strukturálním změnám mozku navozeným hypertenzí dochází od mládí. Ve studii se 423 pacienti s hypertenzí ve věku 19–40 let byl již krevní tlak >120/80 mm Hg provázen snížením objemu šedé hmoty mozkové v oblasti frontálního laloku, parietálního laloku, thalamu, hipokampu a amygdaly (8). U 1903 osob z Framinghamu průměrného věku 46 let byla zvýšená arteriální tuhost spojená s poruchou integrity bílé hmoty corpus callosum a corona radiata a s atrofií šedé hmoty thalamu. Antihypertenzní terapie poškození mozku zmírňovala (13). Podle dat z UK Biobank je rozsah atrofie mozku dán věkem vzniku hypertenze. Významné zmenšení objemu mozku bylo zjištěno u osob, u nichž se rozvinula hypertenze do 54 let věku, přičemž u jedinců, u nichž se hypertenze rozvinula již před 35. rokem věku, bylo snížení objemu mozku největší (14).

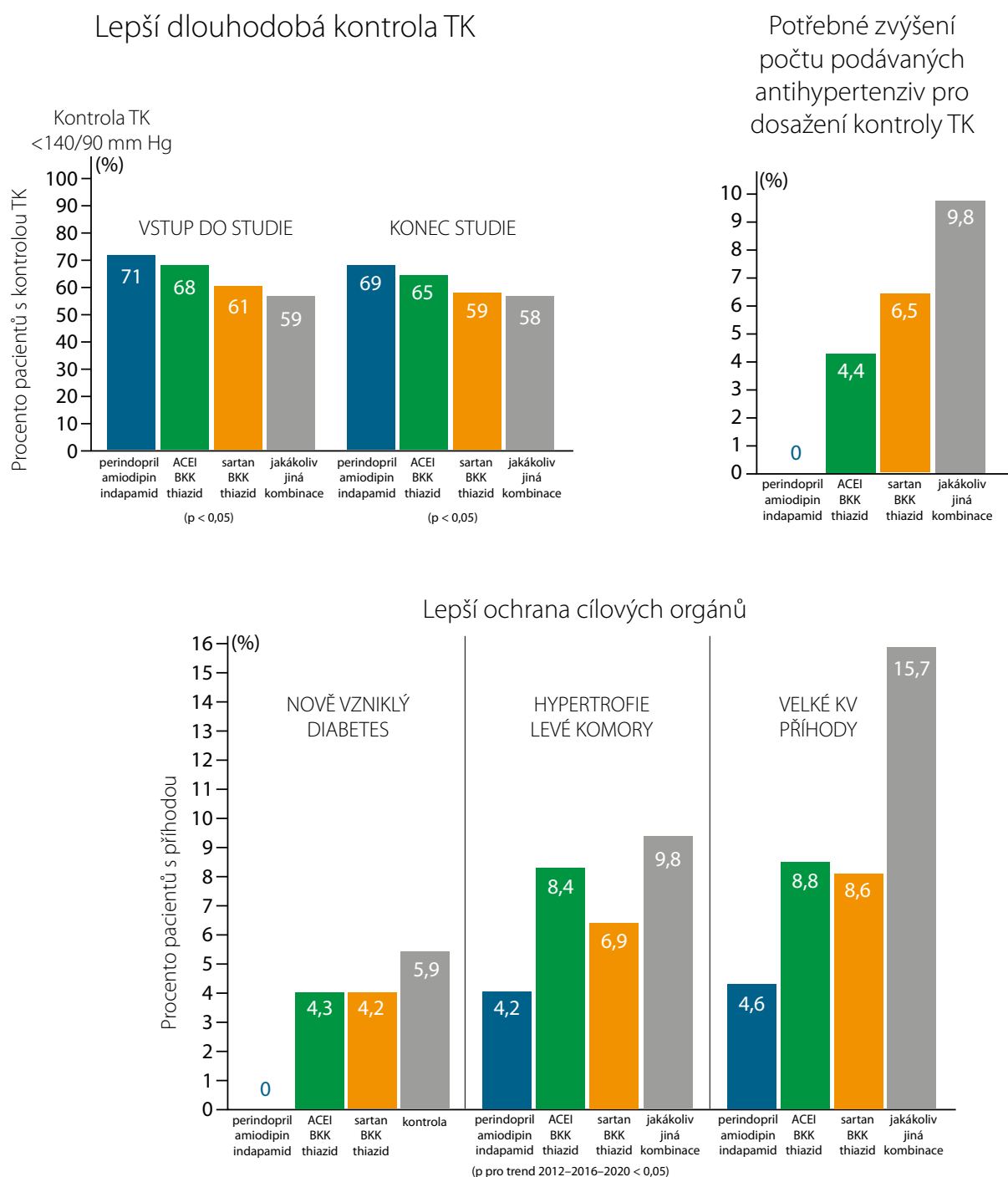
V již zmíněné studii CARDIA měl věk při vzniku hypertenze vliv na míru poklesu kognitivních funkcí u 50letých osob s hypertenzí (12). Největší pokles celkového skóre kognitivních funkcí dle Montrealského

testu, Testu substituce digitálních symbolů, Reyova auditorně-verbálního testu učení a Stroopova prostorového testu byl zjištěn u osob se vznikem hypertenze před 35. rokem věku. Studie UK Biobank také ukázala, že rozvoj hypertenze v mládí zvyšuje riziko demence ve stáří, a to zejména demence vaskulárního typu (Obr. 1) (14).

Kompenzace hypertenze může pomoci předejít rozvoji demence již u nízkorizikových pacientů s hypertenzí 1. stupně. V nedávné studii zahrnující jedince s hypertenzí I. stupně (TK 140–159/90–99 mm Hg) měli pacienti s kontrolovanou hypertenzí nižší riziko rozvoje demence, a to jak vaskulární, tak i Alzheimerova typu (Obr. 2) (15). Bylo také doloženo, že intenzivní kompenzace krevního tlaku k hodnotám STK < 120 mm Hg je lepší než standardní kompenzace s cílem STK < 140 mm Hg. Progrese změn bílé hmoty byla u hyperteniků pomalejší při intenzivní léčbě v porovnání s léčbou standardní, a to u pacientů ve všech tercilech STK (≥ 129 mm Hg / 130–142 mm Hg / ≥ 143 mm Hg) (16). Pacientům, zejm. mladšího věku, je třeba problematiku kumulace nepříznivého dopadu hypertenze na mozek a další cílové orgány vysvětlit a motivovat je tak k dodržování antihypertenzní léčby. Poškození mozku hypertenzí je zvláště nebezpečné

Obr. 3. Hypertenze akceleroje Alzheimerovu chorobu (17)

Obr. 4. Výsledky studie Brisighella: větší podíl pacientů s kompenzací krevního tlaku, nejnižší výskyt poškození cílových orgánů a nulová potřeba další intenzifikace léčby při podávání fixní kombinace perindoprilu s indapamidem a amlodipinem (26)



z důvodu své ireverzibility. Může vést až ke ztrátě soběstačnosti a invalidizaci.

Kromě vaskulární demence hypertenze akceleruje i Alzheimerovu chorobu, a to cestou narušení hematoencefalické bariéry a lymfatické clearance, které podporují tvorbu amyloidových plaků a ukládání amyloidu β (Obr. 3) (17).

Volba antihypertenzní terapie

V souvislosti s příznivým vlivem kompenzace hypertenze proti rozvoji demence je určité zajímavý přínos jednotlivých antihypertenziv, či jejich

porovnání z hlediska tohoto parametru. Takových dat je ale zatím málo. Analýza výsledků 1 343 334 pacientů pojištěných u americké zdravotní pojišťovny Medicare ukázala, že blokátory systému renin-angiotenzin (RAS) chrání před Alzheimerovou chorobou více než ostatní skupiny antihypertenziv (18). Při porovnání jednotlivých inhibitorů RAS můžeme vycházet pouze z vlivu na jiné parametry. Studie zahrnující 120 pacientů s hypertenzí a nadváhou/obezitou, která porovnávala snížení krevního tlaku během 24 týdnů při léčbě perindoprilem, enalaprilem, telmisartanem a losartanem, ukázala největší pokles ve skupině s perindoprilem. Metaanalýzy randomizovaných studií, které porovnávaly ACEI a sartany, prokázaly, že

u pacientů s hypertenzí snižují celkovou mortalitu významně ACEI nikoliv sartany (20). ACEI také na rozdíl od sartanů prokázaly prevenci vzniku diabetického onemocnění ledvin u pacientů s diabetem a normoalbuminurií (22). U pacientů se stabilní ICHS a zachovanou funkcí levé komory vedlo přidání ACEI na rozdíl od sartanů ke standardní farmakoterapii ke snížení mortality a rizika infarktu myokardu (23).

Popsané rozdíly mohou být dány odlišným mechanismem účinku těchto 2 tříd antihypertenziv. Sartany, jako blokátory AT1 receptorů pro angiotenzin II, vedou z důvodu svého mechanismu účinku k významnému zvýšení hladiny angiotenzinu II a nadměrné aktivaci AT2 a AT4 receptorů. Chronická aktivace AT2 receptorů při zvýšené plazmatické hladině angiotenzinu II může navozovat fibrózu srdce a cév. Aktivace AT4 receptorů zase přispívá k zánětu cévní stěny, což je rozhodující faktor rozvoje aterosklerózy. ACEI naopak snižují hladinu angiotenzinu II a zvyšují hladinu bradykininu, který potlačuje zánět, hypertrofii srdce a cév a podporuje angiogenezi (24). Tedy zatímco ACEI mají specifický mechanismus účinku příznivě ovlivňující funkci endotelu, aterosklerózu a fibrinolýzu, chronické podávání sartanů může přispívat k rozvoji aterosklerózy cestou regulace 2 klíčových pochodů – zánětu a fibrózy (24).

Pro kombinovanou léčbu hypertenze, která je u většiny pacientů nutná k dosažení cílových hodnot krevního tlaku, je s nejvyšší mírou doporučení uvedeno současné podávání ACEI + diuretika + blokátoru Ca kanálu (BKK). Pro zjednodušení léčby jsou vhodné fixní dvoj- a trojkombinace antihypertenziv. Právě takovou alternativu nabízí Triplixam® – fixní trojkombinace perindoprilu, indapamidu a amlodipinu. Multicentrická observační studie TRICOLOR potvrdila u Triplixamu® vysokou antihypertenzní účinnost,

dobrou toleranci a adhezenci k léčbě u pacientů s hypertenzí v běžné klinické praxi. Cílové hodnoty krevního tlaku (< 130/80 mm Hg) dosáhlo po 3 měsících léčby 93,3 % pacientů (25).

Kombinace perindoprilu s indapamidem a amlodipinem byla porovnávána s trojkombinací ACEI, BKK a thiazidového diuretika, s trojkombinací sartanu, BKK a thiazidového diuretika a s jakoukoliv další trojkombinací antihypertenziv v běžné klinické praxi ve studii Brishigella. Složky přípravku Triplixam® vykazaly lepší dlouhodobou kompenzaci krevního tlaku, méně častou potřebu přidat další antihypertenzivum k dosažení kontroly krevního tlaku a lepší ochranu cílových orgánů v podobě nižšího výskytu hypertrofie levé komory a velkých kardiovaskulárních příhod (26).

Závěr

Mozek patří mezi cílové orgány hypertenze nejen z důvodu rizika CMP, ale také rizika poklesu kognitivních funkcí a vzniku demence. Arteriální hypertenze je významným ovlivnitelným rizikovým faktorem rozvoje kognitivního deficitu. V současné době stojíme v ČR na prahu pandemie demence, kterou dosud nedokážeme léčit. Změny v mozku související s demencí navozené hypertenzí jsou nevratné. Jejich rozvoj začíná se vznikem hypertenze již od mládí a kumuluje se v čase. Pro mozek je věk vzniku hypertenze zásadní: hypertenze, která se rozvine již v mládí, je spojena s horší prognózou než hypertenze se začátkem v pozdním věku. Včasně zachycení a zahájení antihypertenzní léčby v mládí a důsledná dlouhodobá kompenzace hypertenze může rozvoj poklesu kognitivních funkcí a demence zvrátit. S léčbou je třeba začít již u mladých nízkorizikových pacientů.

LITERATURA

1. GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020 Oct 17;396(10258):1204-1222. Dostupné na: <http://www.healthdata.org/czech-republic>.
2. Henskens LH, van Oostenbrugge RJ, Kroon AA, et al. Detection of silent cerebrovascular disease refines risk stratification of hypertensive patients. *J Hypertens*. 2009 Apr;27(4):846-853.
3. Madsen TE, Howard G, Kleindorfer DO, et al. Sex Differences in Hypertension and Stroke Risk in the REGARDS Study: A Longitudinal Cohort Study. *Hypertension*. 2019 Oct;74(4):749-755.
4. Elyas S, Adingupu D, Aizawa K, et al. Cerebral small vessel disease, systemic vascular characteristics and potential therapeutic targets. *Aging (Albany NY)*. 2021 Sep 22;13(18):22030-22039.
5. Melgarejo J, Vernooij MW, Ikram MA, et al. Intracranial carotid arteriosclerosis mediates the association between blood pressure and cerebral small vessel disease: the Rotterdam Study. Prezentováno na kongresu ESC 2022 v Barceloně.
6. Barnes DE, Yaffe K. The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. *Lancet Neurol*. 2011 Sep;10(9):819-828.
7. Sierra C, de La Sierra A, Mercader J, et al. Silent cerebral white matter lesions in middle-aged essential hypertensive patients. *J Hypertens*. 2002 Mar;20(3):519-524.
8. Schaare HL, Kharabian Masouleh S, et al. Association of peripheral blood pressure with gray matter volume in 19- to 40-year-old adults. *Neurology*. 2019 Feb 19;92(8):e758-e773.
9. Wohlfahrt P. Cognitive impairment and the threat of dementia pandemic or the journey of hypertensive patients to self-care deficit. *Vnitř Lék*. 2022 Winter;68(8):532-536.
10. Snowdon DA, Greiner LH, Mortimer JA, et al. Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer disease. The Nun Study. *JAMA*. 1997 Mar 12;277(10):813-817.
11. Wang N, Harris K, Hamet P, et al. Cumulative Systolic Blood Pressure Load and Cardiovascular Risk in Patients With Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Sep 20;80(12):1147-1155.
12. Suvila K, McCabe EL, Lehtonen A, et al. Early Onset Hypertension Is Associated With Hypertensive End-Organ Damage Already by MidLife. *Hypertension*. 2019 Aug;74(2):305-312.
13. Maillard P, Mitchell GF, Himali JJ, et al. Effects of Arterial Stiffness on Brain Integrity in Young Adults From the Framingham Heart Study. *Stroke*. 2016 Apr;47(4):1030-1036.
14. Shang X, Hill E, Zhu Z, et al. The Association of Age at Diagnosis of Hypertension With Brain Structure and Incident Dementia in the UK Biobank. *Hypertension*. 2021 Nov;78(5):1463-1474.
15. Lee CJ, Hwang J, Kang CY, et al. Protective effect of controlled blood pressure on risk of dementia in low-risk, grade 1 hypertension. *J Hypertens*. 2021 Aug 1;39(8):1662-1669.
16. SPRINT MIND Investigators for the SPRINT Research Group. Association of Intensive vs Standard Blood Pressure Control With Cerebral White Matter Lesions. *JAMA*. 2019 Aug 13;322(6):524-534.
17. Ungvari Z, Toth P, Tarantini S, et al. Hypertension-induced cognitive impairment: from pathophysiology to public health. *Nat Rev Nephrol*. 2021 Oct;17(10):639-654.
18. Barthold D, Joyce G, Wharton W, et al. The association of multiple anti-hypertensive medication classes with Alzheimer's disease incidence across sex, race, and ethnicity. *PLoS One*. 2018 Nov 1; 13(11):e0206705.
19. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013 Aug;33(8):553-561.
20. Nedogoda SV, Ledyeva AA, Chumachok EV, et al. Randomized trial of perindopril, enalapril, losartan and telmisartan in overweight or obese patients with hypertension. *Clin Drug Investig*. 2013 Aug;33(8):553-561.
21. van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158,998 patients. *Eur Heart J*. 2012 Aug;33(16):2088-2097.
22. Lv J, Perkovic V, Foote CV, et al. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Dec 12;12:CD004136.
23. Baker WL, Coleman CI, Kluger J, et al. Systematic review: comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II-receptor blockers for ischemic heart disease. *Ann Intern Med*. 2009 Dec 15;151(12):861-871.
24. Lévy BI, Mourad JJ. Renin Angiotensin Blockers and Cardiac Protection: From Basis to Clinical Trials. *Am J Hypertens*. 2022 Apr 2;35(4):293-302.
25. Logunova N, Khomitskaya Y, Karpov Y, et al. Antihypertensive effectiveness and tolerability of perindopril/indapamide/amlodipine triple single-pill combination in the treatment of patients with arterial hypertension (TRICOLOR). *J Hypertens*. 2021;39:e373.
26. Cicero AFG, Fogacci F, Rizzoli E, et al. Long-Term Impact of Different Triple Combination Antihypertensive Medications on Blood Pressure Control, Metabolic Pattern and Incident Events: Data from the Brishigella Heart Study. *J Clin Med*. 2021 Dec 17;10(24):5921.

Osteomalacie

Jan Rosa

Osteocentrum Affidea Praha, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové

Osteomalacie s charakteristickými histomorfometrickými, rentgenovými, laboratorními a klinickými rysy je vyjádřeným syndromem narušené mineralizace kostní hmoty v dospělém věku.

Z etiologického hlediska příčinou osteomalacie bývá nedostatek substrátu (kalcium, fosfáty), nadměrné uplatnění inhibitorů mineralizace nebo deficit či nemožnost uplatnění facilitátoru mineralizace (vitamin D).

Úměrně vysokému počtu vrozených i získaných příčin osteomalacie je heterogenní i její klinický a laboratorní obraz, který spíše výjimečně bývá plně vyjádřen.

Léčba konkrétního případu je určena příčinou osteomalacie a může (ale nutně nemusí) zahrnovat korekci základního onemocnění, aplikaci vápníku a různých forem vitaminu D, ale také ortopedické zákroky. Pro některé z hereditárních forem je výhledově k dispozici biologická či substituční léčba.

Článek se pokouší pokrýt celou šíři variant osteomalacie, přičemž zmiňuje skutečnost diskutovanou až v posledních letech – totiž výskyt oligosymptomatických, neúplně vyjádřených forem.

Klíčová slova: kostní matrix, kostní minerál, mineralizace, osteoid, osteomalacie.

Osteomalacia

Osteomalacia with characteristic histomorphometric, radiographic, laboratory and clinical features is a prominent syndrome of disturbed bone mineralisation in adulthood.

From an etiological point of view, osteomalacia is usually caused by substrate (calcium, phosphate) deficiency, presence of excess mineralization inhibitors or deficiency or ineffectiveness of mineralization facilitator (vitamin D).

In proportion to the high number of congenital and acquired causes of osteomalacia, its clinical and laboratory picture is heterogeneous and rarely fully expressed.

The treatment of a particular case is determined by the cause of osteomalacia and may (but does not necessarily) include correction of the underlying disease, administration of calcium and various forms of vitamin D, as well as orthopaedic interventions. For some of the hereditary forms, biological or replacement therapy is prospectively available.

The article attempts to cover the whole range of osteomalacia variants, mentioning a fact discussed only in recent years – the occurrence of oligosymptomatic, incompletely expressed forms.

Key words: bone matrix, bone mineral, mineralization, osteoid, osteomalacia.

Fyziologie a složení kosti

Kost v živočišném organismu plní několik funkcí. Zajišťuje lokomoci (skelet končetin), ochranu důležitých orgánů (kostra hrudníku, páteře a lebky), prostředí pro krvetvornou tkáň (v dospělosti především těla obratlů). Je rezervoárem vápníku a fosforu a, jak se v posledních letech ukazuje, plní i funkci orgánu s parakrinní i typicky endokrinní funkcí (1).

Kostní tkáň sestává ze složky bílkovinné (osteoid, kostní matrix), tvořené převážně kolagenem typu I a dalšími tzv. nekolagenními proteiny. Kostní hmota je v procesu kostní novotvorby produkována osteoblasty

jako trojřroubovice kolagenu, který plní strukturální funkci. Do osteoidu se velmi rychle (5–10 dní po jeho depozici) začíná ukládat kostní minerál. Jde o kalciumfosfátové soli, v čisté podobě krystaly hydroxyapatitu $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$. Za fyziologických okolností trvá rychlá fáze, během níž se osteoid nasatí minerálem z 50 % své kapacity (primární mineralizace), zhruba 3 měsíce. Na fázi primární mineralizace navazuje pomalejší fáze mineralizace sekundární, jež může trvat až léta a hypoteticky vést až ke 100 % nasycení osteoidu kalciumfosfátem. Ve skutečnosti k dosažení maxima obsahu kostního minerálu nedochází, protože kost je průběž-

MUDr. Jan Rosa

Osteocentrum Affidea Praha, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Hradci Králové
rosaj@affidea-praha.cz

Cit. zkr: Vnitř Lék. 2023;69(4):254-260

Článek přijat redakcí: 6. 3. 2023

Článek přijat po recenzích: 3. 5. 2023

ně remodelována. Proces kostní remodelace se odehrává v hranicích mikroskopických kostních mnohobuněčných (remodelačních) jednotek (Bone Multicellular Unit – BMU, Bone Remodelling Unit – BRU). Je zahajován kostní resorpcí, kdy úseky starší kostní tkáně jsou degradovány osteoklasty a nahrazovány osteoblasty vytvořeným osteoidem, jenž je následně mineralizován. U zdravého dospělého jsou ročně aktivovány 3–4 miliony BMU, z čehož zhruba 1 milion BMU je právě aktivní. Kostní tkáň je mozaikou různě „zralé“ kostní hmoty s různým stupněm mineralizace kostní matrix. Fyziologická heterogenita mineralizace kosti, tj. různý stupeň kostní mineralizace (Degree of Mineralization of Bone tissue, DMB), je důležitou složkou odolnosti kosti vůči vnějšímu násilí (2). Kontinuální proces kostní remodelace zajišťuje náhradu staré, vysoce mineralizované kostní tkáně s akumulovaným mikropoškozením, novou, biomechanicky kompetentní tkání. Vedle toho se proces kostní remodelace podílí na udržování homeostázy vápníku a fosforu a adaptaci mikro- i makrostruktury kosti na změněné biomechanické poměry.

Kostní mineralizace

Zatímco v jiných pojivových tkáních je depozice krystalů kalcium-fosfátu patologickým jevem (dystrofické a jiné kalcifikace měkkých tkání, kalcifikace cévní stěny), v kostní tkáni jde o proces zcela fyziologický a nezbytný pro její normální funkci. Vedle vláken kolagenu typu I schopných vázat krystalickou strukturu hydroxyapatitu tento proces vyžaduje vysokou lokální koncentraci kalcia a fosfátů a nízkou koncentraci inhibitorů mineralizace. Z nekolagenních proteinů kostní matrix se na podpoře mineralizace podílí kostní sialoprotein, osteokalcin a osteopontin. Mineralizace kosti je možná pouze za přítomnosti dostatečných koncentrací substrátů – vápníku a fosforu – a dále D-hormonu (synonymicky dihydroxyvitaminu D, kalcitriolu, $1,25/\text{OH}/_2$ kalciferolu). Nezbytným předpokladem mineralizace kosti je nízká koncentrace přirozených inhibitorů mineralizace (jejichž přítomnost v jiných tkáních je naopak absolutně nezbytná a brání depozici nežádoucích kalcifikací). Klíčovou roli v procesu kostní mineralizace hraje enzym alkalická fosfatáza (ALP), resp. její kostní izoenzym (bALP), exprimovaná v povrchové membráně diferencovaných osteoblastů. Kostní ALP štěpí anorganický pyrofosfát (PPi), který je silným inhibitorem mineralizace, na anorganický fosfát (Pi), jenž je naopak pro normální průběh mineralizace nezbytný. Další proteiny podílející se na procesu kostní mineralizace zahrnují fosfatázu PHOSPHO1, ANK a další transmembránové transportéry v osteoblastech a endonukleotidovou pyrofosfatázu/fosfodiesterázu 1 (ENPP1) osteocytů (3).

Homeostáza vápníku a fosforu je regulována parathormonem (PTH), D-hormonem a fibroblastovým růstovým faktorem 23 (FGF-23). Pokles kalcemie stimuluje sekreci PTH. V renálních tubulech PTH zvyšuje reabsorpci vápníku a tlumí reabsorpci fosfátů. Stimulací renální 1α -hydroxylázy PTH zvyšuje syntézu kalcitriolu, jenž stimuluje střevní absorpci vápníku. V kosti PTH stimuluje osteoklastogenezu, což vede ke zvýšené osteoresorpci, a tedy i uvolňování kalcia a fosfátů z kostního kompartmentu. Vzestup sérových fosfátů je podnětem pro zvýšenou produkci FGF-23 v osteocytech a osteoblastech. Hlavním cílovým orgánem FGF-23 jsou ledviny, v nichž působí fosfaturicky (potlačení tubulární reabsorpce fosfátů) a zvýšením syntézy kalcitriolu.

Účinek kalcitriolu na kost není plně prozkoumán. Je však zásadní pro normální diferenciaci a funkci osteoblastů a nezbytný pro normální průběh mineralizace skeletu. Podporuje funkci osteoblastů a působí protektivně na kostní mikrostrukturu (4). Kalcitriolem stimulovaná tubulární reabsorpce vápníku je méně významná. Kalcitriol receptorovým mechanismem ovlivňuje buňky příštítných tělísek a přímo inhibuje transkripci genu pro PTH. Indukcí transportního proteinu pro vápník calbindinu v tenkém střevě zvyšuje kalcitriol střevní absorpci vápníku, jak je zmíněno výše. Uvedenými mechanismy kalcitriol zvyšuje hladinu kalcia v séru.

Porucha kteréhokoli z uvedených regulačních systémů nebo deficit uvedených živin mohou vést k narušení mineralizace kostní hmoty (5) s příslušným klinickým obrazem.

Definice osteomalacie

Termín osteomalacie, doslova tedy měkká kost či měknutí kostí, je tradičně používán pro kostní onemocnění s vyjádřenými typickými klinickými, laboratorními, radiologickými a histologickými rysy. Jeho histologickou podstatou je narušená mineralizace osteoidu. Za nepřítomnosti charakteristických radiografických změn by v ideálním případě diagnóza měla být stanovena histomorfometrickým vyšetřením kostního vzorku získaného biopsií z lopaty kosti kyčelní (ideálně po dvojitěm značení tetracyklinem). Osteomalacie je histomorfometricky definována jako objem osteoidu vůči objemu kosti (OV/BV) > 5 %, tloušťka osteoidu $\geq 15 \mu\text{m}$ a zpoždění mineralizace > 100 dní (6, 7). V praxi je histomorfometrická diagnostika problematická. Kostní biopsie je bolestivá invazivní metoda a pracovišť schopných správného odběru, zpracování a odečtu vzorku je celosvětově nedostatek. Navržená neinvazivní diagnostická kritéria, založená na kombinaci klinických (difúzní bolesti kostí a svalová slabost), zobrazovacích (snížená BMD, Looserovy zóny nebo difúzní zvýšená akumulace radiofarmaka při vyšetření kostní scintigrafii) a biochemických známek (8), nebyla dosud rigorózně validována.

Řada analýz i zkušenost z klinické praxe ukazují, že mezi zcela normální mineralizací kostní hmoty a vyjádřenou osteomalácií s radiologickými známkami, případně prokázanou histomorfometricky, existuje plynulý přechod charakterizovaný nespecifickou klinickou symptomatologií, hraničními laboratorními odchylkami a sníženým množstvím kostní hmoty, případně zlomeninami (9, 10). Dichotomické třídění na osteomalatickou a normálně mineralizovanou kost je zkrslující. Toho by si klinici měli být vědomi; tím spíše, že v praxi se u dospělých setkáváme daleko častěji s nekompletně vyjádřenými klinickými i laboratorními obrazy.

Epidemiologie

Protože rostoucí skelet je na nedostatek vápníku a vitamínu D citlivější než skelet dospělých, porucha mineralizace se manifestuje častěji před uzavřením růstových plotének jako rachitis (křivice). Tu poprvé zmínil Daniel Whistler v roce 1645 (11). Klasický popis onemocnění poskytl Francis Glisson pět let poté (12). Anglie 2. poloviny 17. století totiž zaznamenává první vlnu výskytu poruch mineralizace, která se kryje s první fází urbanizace a masivního využití černého uhlí (13). Další

nárůst výskytu podmíněný deficitem vápníku a vitamínu D u chudých dětí v industriálních centrech se datuje do počátku 20. století. Příčiny zahrnovaly nedostatečnou expozici UV záření (městské prostředí, smog, celodenní pobyt v uzavřených továrních prostorách), výživu bez vitamínu D a s nízkým podílem vápníku (vyšší podíl moučných výrobků na úkor mléka) (14).

Osteomalacie s jasně vyjádřenými klinickými projevy byla zřejmě vždy relativně vzácná (15). Přesně je epidemiologie osteomalacie zdokumentována u některých hereditárních forem (viz níže). U X-vázané hypofosfatemické rachitidy je udávána incidence 3,9 na 100 000 živě narozených dětí, resp. prevalence 4,8 na 100 000 dětí i dospělých (16). Prevalence klinicky zjevných forem hypofosfatázie je zhruba 1 na 100 000 (17), prevalence lehčích forem, které jsou diagnostikovány až v dospělém věku, může být vyšší.

I přibližnou prevalenci osteomalacie způsobené nedostatkem vitamínu D je obtížné určit. Tento stav je ve většině případů asymptomatický, zejména pokud jde o starší osoby. V celosvětovém měřítku je však nedostatek vitamínu D nepochybně zdaleka nejčastější příčinou osteomalacie. Lze předpokládat, že osteomalacie je poměrně častá v těch částech světa, kde je běžná nutriční křivice. V poslední době, kdy dochází k migraci ze zemí Blízkého východu do zemí průmyslového severu, se objevuje další problém. I přes nedostatek vitamínu D v potravě, hojně sluneční záření v zemích původu zajišťuje normální hladiny vitamínu D. Po přesunu do zemí Evropy a Severní Ameriky s nižší úrovní UV záření se u osob s tmavší pigmentací kůže (melanin působí jako účinný filtr UV-B fotonů), která ostatně bývá z velké části, především u žen, zahalována, rychle vyvíjí deficit vitamínu D (18, 19).

Podcenění skutečné prevalence poruch kostní mineralizace dokládá několik studií zahrnujících kostní biopsie. Histomorfometrickým vyšetřením 78 kostních vzorků u pacientů po fraktuře proximálního konce kosti stehenní (68 žen a 10 mužů) bylo zjištěno, že prevalence osteomalatických změn se zvyšuje s věkem. U osob starších 90 let histomorfometrická kritéria osteomalacie splnilo 29 % pacientů (20). Další údaje poskytla rozsáhlá histomorfometrická studie ze severního Německa na kadaverózním materiálu. U 675 zemřelých z různých příčin (byly vyloučeni zemřelí se známými osteopatiemi a chorobami ovlivňujícími skelet) byla provedena biopsie z lopaty kosti kyčelní. Výsledky ukázaly nečekaně vysokou prevalenci poruch mineralizace. Na základě obecně akceptované histomorfometrické definice osteomalacie byla osteomalacie přítomna ve 4,89 % případů (33 z 675). U 7 případů (1,04 %) objem nemineralizovaného osteoidu překročil dokonce 10 % (10). Téměř tři čtvrtiny (73,1 %) kostních vzorků indických pacientů po zlomenině proximálního femuru jeví známky osteomalacie (21).

Etiologie a klasifikace osteomalacie

Terminologie a klasifikace pochopitelně odráží vývoj poznání jednotlivých příčin osteomalacie. Od identifikace role vitamínu D v homeostáze kostního minerálu ve 20. letech 20. století se postupně oddělila skupina osteomalacií, jež bylo možno více či méně úspěšně léčit aplikací vitamínu D. Do protikladu k těmto formám byly stavěny vitamin D – rezistentní formy, které odolávaly i vysokým dávkám vitamínu D (22), mezi nimiž byly postupně identifikovány i různé hereditární formy (23). Různé varianty dělení osteomalacií dle odezvy na vitamin D přetrvávají v literatuře do dnešních dní, přestože současná

Tab. 1. Příčiny osteomalacie

Vitamin D – dependentní formy	Hypofosfatemické formy
Deficit vitamínu D	GI příčiny: nízký dietní příjem, chron. průjem, exces vazačů fosfátů
<ul style="list-style-type: none"> ■ Nízká expozice UV záření, nízký příjem dietou, tmavá pigmentace kůže, snížená kožní produkce (vysoký věk) ■ Malabsorpce (resekce, celiakie, cholestáza, insuficience pankreatu, idiopatické střevní záněty) ■ Narušená 25-hydroxylace (těžká jaterní cirhóza) ■ Narušená 1α-hydroxylace (renální osteomalacie), hypoparatyreóza ■ Zvýšené renální ztráty (nefrotický syndrom) ■ Zvýšený katabolismus (enzymová indukce: antikonvulziva, rifampicin) ■ Diluce/sekvestrace vitamínu D (morbidní obezita, Pagetova kostní choroba) ■ Typ 1A: deficit 1α-hydroxylázy ■ Typ 1B: deficit 25-hydroxylázy ■ Typ 2A: hereditární vitamin D-rezistentní forma (mutace VDR) ■ Typ 2B: vitamin D-rezistentní forma s normálním VDR ■ Typ 3: aktivační mutace CYP3A4 	Renální ztráty fosforu <ul style="list-style-type: none"> ■ Onkogenní forma ■ Renální Fanconioho syndrom ■ GD (X-vázaná) hypofosfatemická rachitis (mutace PHEX) ■ GR (X-vázaná) hypofosfatemická rachitis (mutace CLCN5) ■ AD hypofosfatemická rachitis (mutace FGF-23) ■ AR hypofosfatemická rachitis typ 1, 2 (mutace DMP1, ENPP1) ■ Hereditární hypofosfatemická rachitis s hyperkalciurií ■ Dentova choroba 1, 2 (mutace CLCN5, OCLR)
	Inhibitory mineralizace
	Metabolická acidóza: ChRI, RTA, ileostomie, derivate moči
	Aluminiová toxicita (antacida, dialýza)
Deficit vápníku (normální status vitamínu D)	Fluoróza
Nutriční: velmi nízký dietní příjem vápníku	Overload železa (HD, FGF-23 hypofosfatemie)
Malabsorpce vápníku (resekce tenkého střeva, celiakie, cholestáza, insuficience pankreatu, idiopatické střevní záněty)	Toxicita bisfosfonátů 1. generace
Hyperkalciurie (současné renální ztráty fosforu) – viz hypofosfatemické formy	Intoxikace kadmiiem a stronciem
	Hypofosfatázie
	Abnormality kostní matrix
	Osteogenesis imperfecta typ VI (mutace SERPINF1)
	Fibrogenesis imperfecta ossium
	Axiální osteomalacie

Upraveno podle Laurent et al. Rickets and Osteomalacia. V: Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 9th Edition, ASBMR 2019, ISBN: 978-1-119-26656-3 a Minisola S, Coangelo L, Pepe J, et al. Osteomalacia and Vitamin D Status: A Clinical Update 2020. JBMR® Plus (WOA) 2021;5:e10447.

znalost už umožňuje logickou a přehlednou etiopatogenetickou klasifikaci (Tab. 1).

U hereditárních forem existuje terminologický překryv pojmů rachitis a osteomalacie. S ohledem na dětský věk manifestace onemocnění se převážně užívá pojmu „hereditární rachitis“, ale protože vysoký podíl dětských nemocných se dožívá dospělosti, u dospělých nemocných se setkáváme i s označením „hereditární osteomalacie“. U hypofosfatemických hereditárních forem se tento terminologický problém někdy obchází používáním diagnózy zdůrazňující prominentní patogenetický laboratorní rys – hypofosfatemii (např. X-vázaná hypofosfatemie).

V principu lze rozlišit 4 patogenetické mechanismy rozvoje osteomalacie: deficit vitamínu D či rezistence vůči jeho účinkům, deficit vápníku, deplece fosfátů a inhibice mineralizace jako toxické působení různých agens (24).

Nejčastější a nejjednodušší na diagnostiku a léčbu jsou varianty způsobené nedostatkem nebo nedostatečnou dostupností vápníku a/nebo vitamínu D (kalcipenické a vitamin D-penické). Jejich příčinou může být nutriční deficit uvedených živin (často kombinovaný). V našich podmínkách přichází nejčastěji u špatně živěných seniorů. Ti většinou mívají i nedostatečnou expozici slunečnímu záření, takže nutriční deficit vitamínu D nemůže být ani částečně kompenzován fotochemickou syntézou vitamínu D₃ z kožního 7-dehydrocholesterolu.

Jak je zmíněno výše, v západním světě je vysoký výskyt osteomalacie u imigrantů z blízkovýchodních oblastí, především u žen, v důsledku zahalování výrazně pigmentované kůže a nižší intenzity slunečního záření.

Dalším okruhem příčin jsou malasimilační syndromy podmíněné chorobami trávicího traktu, v současnosti nejčastěji jako důsledek celiakální sprue či bariatrických a jiných resekčních operací, případně těžkých forem idiopatických střevních zánětů postihujících tenké střevo. Osteomalacie v důsledku malabsorpce vitamínu D může dominovat klinickému obrazu u dospělých pacientů s cystickou fibrózou (25). Osteomalacie může být následkem těžké hepatopatie, v důsledku narušení hydroxylace kalciferolu na 25. uhlíku, tj. prvního metabolického kroku nezbytného ke konverzi vitamínu D (kalciferolu) na aktivnější metabolit (25-hydroxykalciferol) v kombinaci s malasimilací živin. Snížená aktivita 1 α -hydroxylázy, enzymu proximálního tubulu katalyzujícího finální metabolický krok konverze 25-hydroxykalciferolu na plně účinný 1,25-dihydroxykalciferol, může být zodpovědná za složku osteomalacie v rámci renální kostní choroby u pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD-MBD).

Další skupinou jsou vitamin-D dependentní nebo rezistentní formy podložené hereditárními enzymatickými defekty či mutacemi klíčových prvků signální cesty vitamínu D, které se zpravidla manifestují v dětském věku.

Zcela jinou etiologii mají hypofosfatemické formy, které se rozvíjejí v důsledku nedostatku fosfátů jako substrátu mineralizace. V rámci této skupiny se etiologie jednotlivých typů zásadně liší. Velmi vzácnou příčinou je nedostatečný dietní příjem fosfátů nebo patologie trávicího traktu narušující jejich absorpci. Heterogenní skupinu představují osteomalacie podmíněné zvýšenými renálními ztrátami fosforu, způsobené primárním či sekundárním nárůstem hladin fibroblastového růstového

faktoru 23 (FGF-23) či dalších fosfatoninů (FGF-23 snižuje reabsorpci fosfátů v proximálním renálním tubulu, což při jeho nadbytku způsobuje hypofosfatemii). Řadí se mezi ně spektrum geneticky podmíněných poruch. V případě těchto i dříve zmíněných hereditárních forem platí, že jde o choroby zpravidla diagnostikované v dětském věku. Za 80 % familiálních hypofosfatemii (hypofosfatemických rachitid resp. hypofosfatemických osteomalacií) odpovídá X-vázaná hypofosfatemie (XLH), gonozomálně dominantně dědičné onemocnění způsobené mutací PHEX genu vedoucí ke zvýšené expresi FGF-23 (26). Tumorem indukovaná osteomalacie (TIO) je velmi vzácný, ale pravděpodobně také často nediagnostikovaný paraneoplastický syndrom způsobený tumorózní nadprodukcí FGF-23. Tumory způsobující TIO jsou zpravidla drobné, velmi pomalu rostoucí meenchymální útvary lokalizované v měkkých tkáních, sinusech a kosti (27, 28). S rozvojem osteomalacie může být spojen renální Fanconioho syndrom, který se může rozvíjet u pacientů se Sjögrenovým syndromem, renální tubulární acidózou, gamapatiemi, při léčbě HIV antiretrovirovými preparáty (zvl. tenofoviem) a při dlouhodobé terapii chronické hepatitidy B virostatiky (adefovir dipivoxil). Příčinou osteomalacie u Fanconioho syndromu je vedle hypofosfatemie i relativní nedostatek kalcitriolu. Samostatnou kapitolou jsou osteomalacie vznikající uplatněním inhibitorů mineralizace, zpravidla iatrogenního původu. Do této skupiny lze ovšem řadit i hypofosfatázii, geneticky podmíněnou poruchu, při níž deficit alkalické fosfatázy vede k lokálnímu nadbytku pyrofosfátu, který působí jako inhibitor mineralizace (29).

Symptomatologie

Věk manifestace, klinické symptomy i laboratorní odchylky jsou, stejně jako příčiny osteomalacie, extrémně heterogenní.

Klinickému nálezu může dominovat základní onemocnění trávicí trubice, jater nebo ledvin, případně známky cystické fibrózy. V popředí klinického obrazu může být patologie gastrointestinálního traktu (symptomatologie celiakie vč. kožních změn, st.p. bariatrických zákrocích, idiopatické střevní záněty) vedoucí k malasimilaci živin nezbytných pro normální průběh mineralizace. Na narušené schéma mineralizace může upozornit přítomnost chondrokalcinózy. Metastazující karcinom prostaty, malobuněčný karcinom či mnohočetný myelom z lehkých řetězců jako možné příčiny narušené mineralizace osteoidu v důsledku hypofosfatemie zpravidla diagnostické problémy nečiní. Vyvinutý klinický obraz osteomalacie zahrnuje bolesti dlouhých kostí, patologické zlomeniny typu „insufficiency“ zlomenin (často nesprávně označovaných jako stresové fraktury). Bolesti a hypotonie pletencového svalstva může být příčinou kolébové chůze. Hereditární formy, často u jedinců s pozitivní rodinnou anamnézou, jsou charakterizovány poruchami růstu a dentinogeneze i více či méně charakteristickými deformitami skeletu.

Na narušení procesu kostní mineralizace upozorní odchylky v laboratorním obrazu (viz Tab. 2). Ty mohou zahrnovat snížení hladin sérového kalcia, odchylky v hladině fosfátů i aktivitě alkalické fosfatázy oběma směry. Hypokalcemie se vyskytuje u vitamin D-deficitních a kalcipenických forem, nepravidelně u hypofosfatemických a onkogenních forem. Kalcemie je normální u hypofosfatázie a toxicit těžkých kovů. Hypofosfatemie je pochopitelně patognomonická u hypofosfatic-

Tab. 2. Laboratorní nálezy u jednotlivých typů osteomalacie

	Ca	PO ₄	25OHD	1,25OHD	PTH	Jiné
Abnormality vitamínu D						
Deficit vitamínu D	↓	↓	↓	±↑	↑	
Hepatopatie	↓	↓	↓	↓	N	
Nefropatie	↓	↑	N	↓	↑↑	
Vitamin D – dependentní rachitis typ I (mutace 1α hydroxylázy)	↓	↓	N	↓↓	↑	
Vitamin D – dependentní rachitis typ II (mutace VDR)	↓	↓	N	↑↑	↑	
Hypofosfatemické formy						
X-vázaná hypofosfatemická rachitis (mutace PHEX)	±↓	↓	N	±↓	±↑	↑FGF-23
AD hypofosfatemická rachitis (mutace FGF-23)						
AR hypofosfatemická rachitis (mutace DMP1/ENPP1)						
Exces Clotho (mutace Clotho)						
Onkogenní osteomalacie (hypersekrece FGF-23/MEPE)						
Renální ztráta fosfátů (mutace NHERF)	N	↓	N	↑	N	
Hereditární hypofosfatemická rachitis s hyperkalciurií (mutace NaPi2c)	N	↓	N	↑	N	
Další renální hypofosfatemie (Dentova choroba, mutace CLCN5, kadmium, otrava těžkými kovy, adefovir)	N	↓	N	N	N	
Exces antacid	N	↓	N			
Toxicita						
Fluoridy	N	N	N	N	N	
Bisfosfonáty I. generace	N	±↑	N	N	N	
Parenterální aluminium	N	N	N	±↓	↓	
Imatinib	±↓	↓	±↓	N	↑	
Jiné						
Hypofosfatázie (mutace TSNALP)	N	N	N	N	N	↓↓ALP
Acidóza	N	N	±↓	N	N	↓ bikarbonát

Ca – sérový vápník; PO₄ – sérové fosfáty; 25OHD – 25-hydroxyvitamin D; 1,25OHD – 1,25-dihydroxyvitamin D; PTH – parathormon; FGF-23 – fibroblastový růstový faktor 23; ALP – alkalická fosfatáza

Podle Ott S., Osteomalacia and rickets. <https://courses.washington.edu/bonephys/hypercalu/opmal2.html>

kých forem osteomalacie. Vyskytuje se i u vitamin D-deficitních forem s výjimkou nefropatií (u nich se naopak vyskytuje hyperfosfatemie). U hypofosfatázie je fosfatemie normální nebo zvýšená, může být přítomna hyperkalciurie; laboratorní obraz hypofosfatázie doplňují zvýšené hladiny vitamínu B6. Hyperparatyreóza se objevuje u vitamin D-deficitních i kalcipenických forem a výrazně pak u pokročilých stadií chronického selhání ledvin. Častým zjištěním je elevace aktivity alkalické fosfatázy. Ta je však v případě hypofosfatázie výrazně suprimována. Součástí vyšetření je i stanovení kalcidiolu (25OHD), jež jako příčinu může odhalit deficit vitamínu D či poruchu jaterní konverze kalciferolu na 25-hydroxykalciferol.

Laboratorní obraz nejčastější formy osteomalacie v důsledku nedostatku vitamínu D se vyvíjí ve třech fázích. Počáteční stadium je charakterizováno normálními sérovými hladinami vápníku a fosfátu a zvýšenými hladinami alkalické fosfatázy a PTH, jehož vyšší hladiny ještě dokáží udržet normokalcemii. Ve druhé fázi se hladina sérového vápníku a často i fosfátů snižuje (hyperkalcemizující efekt PTH již nepostačuje k udržení normální kalcemie, naopak se projevuje jeho fosfaturický efekt) a hodnoty PTH i alkalické fosfatázy v séru se dále zvyšují. Hodnota 25OHD dále klesá úměrně nárůstu PTH. V závěrečné fázi se s další progresí sekundární hyperparatyreózy vždy objevuje

hypokalcemie a hypofosfatemie. Hlavní cirkulující formou vitamínu D je kalcidiol (25OHD), který je nevhodnějším indikátorem saturace vitamínem D. Hladiny kalcitriolu, tj. 1,25(OH)2D, neodrážejí rezervy vitamínu D; jeho stanovení je někdy nezbytné k diagnostice získaných a vrozených poruch metabolismu kalcidiolu a fosfátů, vč. CKD-MBD, hereditárních hypofosfatemii, vitamin-D rezistentních rachitid, TIO, případně granulomatózních onemocnění spjatých s hyperprodukcí kalcitriolu (sarkoidóza, některé lymfomy) (30). Ve studii u jedinců bez anamnézy kostního onemocnění, jež kombinovala histomorfometrická vyšetření kosti a hladiny 25OHD, nebyla patologická akumulace osteoidu zjištěna u žádného z jedinců s hodnotami 25(OH)D > 75 nmol/l (9). Sérový parathormon je adekvátně suprimován při hladinách 25(OH)D > 50 nmol/l. Od hodnot 25(OH)D mezi 75 a 100 nmol/l se udržuje nízké riziko nevertebrálních zlomenin (31). V histomorfometrickém obrazu lze u nutričně podmíněných osteomalacií pozorovat spektrum změn od obrazu hyperparatyreózy (stadium 1), jež se může vyvinout v defekty mineralizace (stadium 2), resp. progredovat do typického obrazu osteomalacie (stadium 3), kterým je obraz hyperosteoidózy a opožděné mineralizace (viz Definice osteomalacie). Při diferenciálně diagnostickém procesu se doporučuje provést rtg vyšetření pánve, stehenních kostí, tibií, případně skeletu rukou, žeber a lopatek. V těchto částech skeletu

je možné zachytit tzv. Looserovy zóny kostní přestavby (označované též jako pseudofrakturny nebo kortikální infrakce či Milkmanovy linie, viz Obr. 1), nejčastěji na stydkách a sedacích kostech a krčku femuru. V rtg obraze imponují jako široká transversální projasnění se sklerotickými okraji, v různé míře zasahující do kortikální kosti, většinou kolmo k jejímu povrchu, často symetricky (Obr. 1). Histologicky se jedná o oblasti hypomineralizovaného osteoidu ohraničené sklerotickými okraji. Vyšetření kostní scintigrafií poskytuje obraz difúzně zvýšené akumulace, patologicky akcentovaný v místech Looserových zón.

Oblasti skeletu s akumulací hypomineralizovaného osteoidu představují locus minoris resistentiae. Looserovy zóny tak mohou zcela atraumatically progredovat do obrazu tzv. „insufficiency“ zlomenin (tedy zlomenin vznikajících působením normálních sil na patologicky změněnou kostní tkáň). Komprese obratlových těl jsou méně časté, ale byly popsány i těžké kyfoskopické deformity páteře u pacientů s dlouhodobou neléčenou osteomalácií (32).

U pacientů s významnou hypofosfatemíí nejasné etiologie je zpravidla nezbytné použít celé spektrum zobrazovacích metod k lokalizaci suspektního mezenchymálního tumoru, vč. pozitronové emisní tomografie (PET) za použití izotopu galia 68 s DOTA peptidy (68Ga-DOTA).

Diferenciální diagnostika

Úvodní diferenciální diagnostika může být v dospělosti, s ohledem na rozmanitost klinických symptomů, velmi rozsáhlá. Anamnéza, klinické vyšetření, zobrazovací metody a především výsledky laboratorních vyšetření zpravidla zúží výběr na metabolické osteopatie, které zahrnují metastatické postižení skeletu, primární hyperparatyreózu a renální kostní chorobu.

Osteoblastické kostní metastázy mohou vykazovat obdobný laboratorní obraz i nález na kostní scintigrafii. Mnohočetný myelom, projevující se často podobnými subjektivními obtížemi (bolesti kostí, svalová slabost), odliší přítomnost lytických lézí při rtg vyšetření a anémii, přičemž je nezbytné správně interpretovat případné známky nedostatečnosti ledvin.

Primární hyperparatyreóza může imitovat osteomalacii zvýšenou alkalicou fosfatázou, hypofosfatemíí a scintigrafickým obrazem. Pravidelně přítomná hyperkalcemie je však pro osteomalacii netypická. Pro renální kostní nemoc je pak spíše než hypofosfatemie typická hyperfosfatemie.

Pomineme-li možnost lehké elevace celkové ALP (na vrub kostního izoenzymu) u pacientů s vystupňovanou kostní remodelací, je pro osteoporózu typický zcela normální laboratorní obraz kalciumfosfátového metabolismu. DXA kostní denzitometrie stanovuje denzitu kostního minerálu (Bone Mineral Density, BMD), která je kompozitním parametrem. BMD je jednak funkcí absolutního objemu kostní hmoty (proto je diagnostickým kritériem osteoporózy), jednak stupně její mineralizace (DMB). U pacientů s osteomalácií se – zcela logicky – pravidelně zjišťují hluboké poklesy BMD do pásma „osteoporózy“ (33). Příčina těchto poklesů ovšem nemusí spočívat v poklesu absolutního objemu kostní hmoty a o osteoporózu se tedy vůbec nemusí jednat. Opakovaně bylo prokázáno, že u seniorů, tedy u populaci nejnáchylnější k deficitu vitamínu D i vápníku, suplementace vitamínem D i v relativně

Obr. 1. Looserovy zóny kostní přestavby obou bérců u pacienta s dekompenzovanou Bylerovou chorobou (progresivní familiární intrahepatální cholestáza). Chronická malabsorpce vedoucí k osteomalacii



Podle Tarazi M et al. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2016; 19:150-153, se souhlasem autorů i vydavatele

nízkých dávkách má z krátkodobého hlediska pozitivní efekty na BMD (34, 35) a dokonce snižuje incidenci nevertebrálních zlomenin (36, 37). Suplementace vápníkem a vitamínem D nemá žádný nebo minimální vliv na úroveň kostní remodelace (38), jejíž ovlivnění je jinak nezbytným předpokladem vzestupu BMD a snížení rizika zlomenin. Pozitivní vliv suplementace vápníkem a vitamínem D na BMD i riziko zlomenin u seniorů lze tedy z velké části vysvětlit úpravou subklinické poruchy mineralizace kostní matrix. Významné poklesy BMD v seniorské populaci tedy mohou znamenat přítomnost osteoporózy, je však pravděpodobné, že často i s různě vyvinutým podílem hypomineralizace kostní matrix. Příznakový komplex osteomalacie u těchto pacientů nemusí být zdaleka plně vyjádřen, resp. u polymorbidních pacientů ve vyšším věku může být přehlédnut. V této souvislosti není na škodu opakovaně zdůrazňovat, že samotný pokles BMD automaticky neznamená diagnózu osteoporózy; vždy je nezbytné vyloučit jinou osteopatii, vč. podílu osteomalacie.

Terapie

Léčba osteomalacie je v principu určena její příčinou.

Je-li to možné, tak by měla především zahrnovat korekci základního onemocnění nebo alespoň potlačení jeho aktivity a zmírnění jeho dopadu na skelet.

Léčba osteomalacie v různé míře zahrnuje aplikaci vitamínu D v perorální či, je-li to nezbytné, v parenterální formě.

Udržovací dávky vitamínu D v rozmezí 1 000–2 000 IU denně, doporučované v prevenci a terapii osteoporózy, u pacientů s prokázaným laboratorním deficitem nepostačují. Jsou nicméně vhodné u pacientů s osteomalácií, pokud není její příčinou deficit vitamínu D. U pacientů s hladinami 25OHD < 25 nmol/l lze k rychlému dosažení cílových hladin 25OHD použít režim aplikace 50 000 IU vitamínu D 1x týdně po dobu 8–12 týdnů následovaný udržovacími dávkami (39, 40) či perorálních dávek 6 000 IU denně po dobu tří měsíců (40). Alternativně lze použít úvodní nasycovací dávku 100 000 IU (24). Platí, že potřeba vitamínu D je individuální a vyšších dávek je zpravidla třeba u pacientů s velmi nízkými hladinami 25OHD, starších, obézních (velký distribuční objem), uživatelů antikonvulziv, glukokortikoidů, antitykotik na bázi ketokonazolu a při léčbě AIDS (30).

Za cílovou, tj. minimální hodnotu u u pacientů se zjištěnými poruchami mineralizace osteoidu, lze považovat hladinu 25OHD 75 nmol/l. Účinnost podávané dávky je vhodné zkontrolovat stanovením hladiny 25OHD za 1–1,5 měsíce po zahájení léčby. Po dosažení cílové hladiny je vhodný přechod na udržovací dávky. Terapeutické okno vitamínu D je velice široké. O riziku intoxikace lze spekulovat až po dlouhodobé aplikaci vitamínu D v dávkách 4 000–10 000 IU denně nebo při hladinách 25OHD > 375 nmol/l (40), k čemuž může docházet i za bizarních okolností, např. po nekontrolovaném užití výživových doplňků s obsahem vitamínu D určených jiným živočišným druhům (v době šíření covidu-19 a zdůrazňování nezbytnosti saturace vitamínem D) (41). Schémata aplikace vitamínu D podle různých vstupních podmínek lze dohledat v recentní publikaci (40).

V indikovaných případech (selhání přirozeného vitamínu D, porucha jeho konverze na aktivní metabolity) lze zvolit aplikaci aktivních metabolitů vitamínu D (alfakalcidiolu při narušené konverzi v ledvinách a zachované konverzi v játrech či kalcitriolu u těžších hepatálních lézí).

Aplikaci vitamínu D musí vždy doprovázet podávání vápníku. Ve většině případů postačuje aplikace 1 000 mg elementárního vápníku denně rozdělená do 2 dávek (střevní absorpce vápníku je lineární až do jednorázové dávky 500 mg, při podání vyšších dávek se transportní mechanismus saturuje a účinnost absorpce klesá). Vyšší denní dávky vápníku (2 000–3 000 mg) ovšem mohou být nezbytné u pacientů s malabsorpcí a po bariatrických zákrocích (24). V případě těžkých malasimilací může stav někdy vyžadovat parenterální výživu.

Dosavadní léčba hereditárních hypofosfatemí zahrnovala aplikaci kalcitriolu a frekventní suplementaci fosfáty, jež klinický stav pacientů vylepšovala, ovšem za cenu četných nežádoucích účinků. Od r. 2018 je pro léčbu X-vázané hypofosfatemie registrována (24) monoklonální protilátka proti FGF-23 burosumab (Crysvita®). Jde o přelomovou léčbu, která zasahuje první metabolický krok rozvoje tohoto onemocnění a prakticky normalizuje klinický i laboratorní obraz postižených.

LITERATURA

- Zhou, R, Guo Q, Xiao Y, et al. Endocrine role of bone in the regulation of energy metabolism. *Nature Bone Research*. 2021;9:25.
- Boivin G, Meunier PJ. The mineralization of bone tissue: a forgotten dimension in osteoporosis research. *Osteoporos Int*. 2003;14(Suppl 3):S19–S24.
- Yadav MC, Simão AMS, Narisawa S, et al. Loss of skeletal mineralization by the simultaneous ablation of PHOS-PHO1 and alkaline phosphatase function: a unified model of the mechanisms of initiation of skeletal calcification. *J Bone Miner Res*. 2011;26:286–297.
- Hinson J, Raven P, Chew S. Hormonal regulation of plasma calcium and calcium metabolism. In: *The Endocrine System (Second Edition)*. 2010;147–159.
- Jannin A, Kerlan V, Desailoud R. Endocrinology of bone mineralization: An update. *Annales d'Endocrinologie*. 2022;83:46–53.
- Bhan A, Qiu S, Rao SD. Bone histomorphometry in the evaluation of osteomalacia. *Bone Rep*. 2018;8:125–134.
- Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*. 2013;28:2–17.
- Fukamoto S, Ozono K, Michigami T, et al. Pathogenesis and diagnostic criteria for rickets and osteomalacia—proposal by an expert panel supported by the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan, the Japanese Society for Bone and Mineral Research, and the Japan Endocrine Society. *J Bone Miner Metab*. 2015;33:467–473.
- Finch PJ, Ang L, Eastwood JB, Maxwell JB. Clinical and histological spectrum of osteomalacia among Asians in south London. *Q J Med*. 1992;302:439–448.
- Priemel M, von Dörmann C, Klatté TO, et al. Bone Mineralization Defects and Vitamin D Deficiency: Histomorphometric Analysis of Iliac Crest Bone Biopsies and Circulating 25-Hydroxyvitamin D in 675 Patients. *J Bone Mineral Res*. 2010; 25:305–312.

Podají-li se lokalizace mezenchymálního tumoru jako zdroje TIO, je indikováno jeho chirurgické odstranění. Není-li tumor prokázán/ lokalizován nebo je-li tumor inoperabilní, léčba se neliší od přístupu u hereditárních hypofosfatemí, spočívající v aplikaci fosfátů a aktivního metabolitu vitamínu D. Registrace burosumabu zahrnuje i TIO s těžkou hypofosfatemí, kterou nelze řešit chirurgicky.

Na použití burosumabu u dospělých se v ČR momentálně bohužel nevztahuje úhrada zdravotními pojišťovnami.

Klasická léčba hypofosfatázie je zatížena rizikem rozvoje hyperparatyreózy a ektopických kalcifikací. Proto je nezbytné k suplementaci vápníkem a vitamínem D přistupovat opatrně. Příznivých výsledků lze dosáhnout off-label aplikací teriparatidu (42, 43). Zásadní změnu v léčbě hypofosfatázie přinesla až dostupnost substituční léčby chybějícího enzymu: asfotáza α (Strensiq®) (44) aplikovaná v injekční formě 3x týdně, která je v EU registrována pro použití u pacientů, u nichž se první příznaky onemocnění objevily do 18 let věku.

Závěr

Poruchy kostní mineralizace představují velmi heterogenní skupinu onemocnění.

Na vzácnější poruchy může někdy upozornit kombinace anamnézy, klinického obrazu, odchylek v laboratorním vyšetření. Rentgenové vyšetření může vést k definitivní diagnóze.

Nespecifické obtíže a – často náhodně – zjištěná odchylka v laboratorním vyšetření může umožnit odhalení nejen osteomalacie, ale i základního onemocnění, které k rozvoji poruchy kostní mineralizace vedlo.

Deficit vápníku a vitamínu D, především u seniorů, může mít za následek poruchu kostní mineralizace. Ta je nepochybně příčinou významného podílu nevertebrálních zlomenin. U všech pacientů se zřejmou osteoporózou, ať už dle DXA vyšetření, nebo na základě běžného radiogramu, je vždy nezbytné vyloučit jiné metabolické osteopatie, vč. porušené mineralizace osteoidu.

- Smerdon GT. Daniel Whistler and the English Disease: A Translation and Biographical Note. *J Hist Med Allied Sci*. 1950;5:397–415.
- Dunn PN. Francis Glisson (1597–1677) and the „discovery“ of rickets. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1998;78:F154–F155.
- Newton G. Diagnosing Rickets in Early Modern England: Statistical Evidence and Social Response. *Soc History Medicine*. 2021;35:566–588.
- Wheeler BJ, Snoddy AM, Munns C, et al. A Brief History of Nutritional Rickets. *Front Endocrinol*. 2019;10:795.
- Stoddard CS. Osteomalacia. *California State Journal of Medicine*. 1905;3:155–156.
- Padidela R, Nilsson O, Makitie O, et al. The international X-linked hypophosphataemia (XLH) registry (NCT03193476): rationale for and description of an international, observational study. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2020;15:172.
- Conti F, Ciullini L, Pugliese G. Hypophosphatasia: clinical manifestation and burden of disease in adult patients. *Clin Cases Mineral Bone Metabol*. 2017;14:230–234.
- Lips P, de Jongh RT. Vitamin D deficiency in immigrants. *Bone Reports*. 2018;9:37–41.
- Yousef S, Manuel D, Colman I, et al. Vitamin D Status among First-Generation Immigrants from Different Ethnic Groups and Origins: An Observational Study Using the Canadian Health Measures Survey. *Nutrients*. 2021;13:2702.
- Hordon LD, Peacock M. Osteomalacia and osteoporosis in femoral neck fracture. *Bone Miner*. 1990;11:247–59.
- Kumar K, Bhayana H, Vaiphei K, et al. Coexistence of Osteomalacia in Osteoporotic Hip Fractures in More Than 50 Years Age Group. *Indian Journal of Orthopaedics*. 2021;55:614–620.

Další literatura u autora
a na www.casopisvnitrnilekarstvi.cz

Dapagliflozin v léčbě srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí

Terézia Švarcová

Edumed, s. r. o., I. interní kardioangiologická klinika FN Hradec Králové

V kazuistice je prezentován obézní pacient s četnými komorbiditami, kterému již několik let řídíme léčbu srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (heart failure with preserved ejection fraction, HF PEF). Léčba byla limitována jak výskytem komorbidit u pacienta (renální insuficience, obezita, fibrilace síní, anémie), tak jeho preferencemi v osobním životě. Důvěra pacienta v lékaře patří i v této problematice ke klíčovým faktorům, jak potvrdila situace, kdy pacient netoleroval empagliflozin na vlastní úhradu a na naše doporučení byl ochoten zkusit ještě dapagliflozin na vlastní úhradu, po kterém došlo k výraznému zlepšení kvality života. Netolerance jedné molekuly z nějaké lékové skupiny nemusí tedy znamenat intoleranci jiného léku ze stejné lékové skupiny a může být pro pacienty prospěšná, jak dokládá naše kazuistika.

Klíčová slova: polymorbidní pacient, srdeční selhání se zachovalou ejekční frakcí, lék na úhradu pacienta, glifloziny.

Dapagliflozin in the treatment of heart failure with preserved ejection fraction

We present obese patient with numerous comorbidities in this case report, who's treatment of heart failure with preserved ejection fraction (HF PEF) has been managed in our office for several years. The treatment was limited by the patient's comorbidities (renal failure, obesity, atrial fibrillation, anemia) and by the patient's preferences. The patient's trust and cooperation is essential, as this case report confirms. The patient paid for empagliflozin which he did not tolerate. The patient however was willing to try dapagliflozin at his own expense. Dapagliflozin was well tolerated by the patient and improved his quality of life significantly. Intolerance of one drug does not necessarily mean intolerance of the whole class. Another member of the same drug class could be beneficial as shown by this case report.

Key words: polymorbid patient, heart failure with preserved ejection fraction, patient reimbursement drug, gliflozins.

Úvod

V posledních letech narůstá incidence srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí (HF pEF – heart failure with preserved ejection fraction) a taktéž hospitalizace pro HF PEF (1, 2).

Mezi typické rizikové faktory pro vznik HF PEF patří hypertenze, diabetes mellitus, renální insuficience, fibrilace síní a obezita (1, 2).

HF PEF je klinický syndrom spojený s nedostatečnou schopností srdce pumpovat krev adekvátně bez potřeby zvýšených plicních tlaků. Je spojen se značnou mortalitou i morbiditou.

Diagnostika je náročná a vyžaduje prokázání objektivních známek srdečního selhání s průkazem strukturální a/nebo funkční srdeční abnormality a/nebo zvýšení hodnoty natriuretických peptidů (NP) při hodnotě ejekční frakce levé komory (EF LK) $\geq 50\%$.

Tento proces vyžaduje posouzení klinické anamnézy, fyzikální vyšetření, testování natriuretických peptidů, echokardiografické údaje a invazivní zátěžové testování (2, 3).

HF PEF poměrně často řešíme v naší každodenní praxi, a tak to bylo i v kazuistice, kterou prezentujeme:

72letý muž byl u nás poprvé vyšetřen v březnu 2018 na doporučení praktického lékaře pro městnavé srdeční selhání. Otec mu zemřel v 65 letech na infarkt myokardu, matka se léčila se srdcem, žije dodnes, při vstupní kontrole měla 88 let. Při našem prvním kontaktu byl pacient již ve starobním důchodu, dříve pracoval jako obkladač, žije s matkou, o kterou pečuje. Udával abúzus alkoholu 5 piv týdně, již 15 let nekouří. Od praktického lékaře odeslán se zavedenou léčbou 6 léky: Furon 40 mg 1-1/2-0, Warfarin dle rozpisu, Lusopress 20 mg

1-0-0, Bisoprolol 10 mg 1-0-0, Allopurinol 100 mg 1-0-0, Controloc 20 mg 1-0-0.

V prosinci 2017 byl vyšetřen v akutní interní ambulanci pro náhle vzniklou dušnost, nově zjištěna fibrilace síní, objektivně měštnavé srdeční selhání. Od té doby užíval diuretika a antikoagulační léčbu. K vyloučení plicní embolie provedeno v akutní ambulanci i CT angio plic, plicní embolie se nepotvrdila, dle CT i rtg byly přítomny měštnavé změny s dilatací srdce a pleurálními výpotky bilaterálně.

Vstupně subjektivně dušnost NYHA II, v objektivním nálezu dekompenzovaná hypertenze (TK 177/90 opakovaně), výrazná obezita (BMI 45), chronicky oteklé dolní končetiny se známkami venózní insuficience, bilaterálně bérkové vředy. Dýchání bez patologického nálezu, akce srdeční nepravidelná, na EKG fibrilace síní s komorovou odpovědí 73/min.

Laboratorně byla již tehdy přítomna renální insuficience (CrCl 59 ml/min CKD EPI, kreat 110 $\mu\text{mol/l}$), hyperurikemie, smíšená hyperlipidemie, NT pro BNP 5 200 ng/l.

Byla zahájena léčba kombinovaným preparátem ACE inhibitoru a indapamidu (Prestarium Neo combi 5/1,25 mg 1-0-0), dále nasazen statin (atorvastatin 20 mg).

Vstupní UZ vyšetření srdce prokázalo dilataci pravostranných oddílů a levé síně (z PLAX 515 mm, LAVI 51 ml/m²), hypertrofii komorového septa (14 mm), UZ známky lehké plicní hypertenze. Ejekční frakce levé komory (LK) 60% odhadem z 2D, kinetika LK v normě.

Při 24hodinové monitoraci EKG zjištěna fibrilace síní během celého záznamu. Pacientovi byla navržena elektrická kardioverze a antiarytmika – tuto léčbu odmítl z rodinných důvodů (péče o matku a domácí zvířata, chtěl minimalizovat i počet ambulantních návštěv). Pro sklon k bradykardii byla nutná mírná redukce betablokátoru a bradykardie nás limitovala i v nasazení antiarytmik. 24hodinovým monitorováním krevního tlaku byla odhalena noční hypertenze, v té době pro zhoršení dušnosti navýšeno kličkové diuretikum. Při dalších návštěvách došlo k postupné progresi elevace N-katabolitů (kreatinin 250 $\mu\text{mol/l}$, kalium 4,6 mmol/l), následně vysazen ACE inhibitor a indapamid. Doplněn byl ultrazvuk ledvin s nálezem redukce parenchymu P ledviny, cysta L ledviny. Po úpravě léčby pokles kreatininu na 150 $\mu\text{mol/l}$, při další návštěvě

pro známky kongesce a progresi elevace NT pro BNP při stacionárních hodnotách kreatininu byl ještě pokus o nasazení antagonisty aldosteronu v kombinaci s navýšením kličkového diuretika. I přes navýšení diuretické léčby a využití kombinace diuretik přichází pacient akutně s dušností NYHA III-IV, objektivně známky dekompenzace srdečního selhání (poslechově chrůpky, progresse otoků DK, nárůst hmotnosti o 3 kg, zhoršení měštnavých známek dle rtg plic), v té době normotenze a fibrilace síní s vyrovnanou odpovědí komor. Laboratorně kreatinin 175 $\mu\text{mol/l}$, CrCl 34 ml/min. Pacientovi byla navržena hospitalizace k i. v. diuretické léčbě, tu opět odmítl z rodinných důvodů. Zahájena byla ambulantní intravenózní léčba furosemidem. Kontrolní UZ srdce i ledvin v té době se stacionárním nálezem. Po diuretické léčbě a zahájení kombinace 3 skupin diuretik (furon + hydrochlorthiazid + verospiron) dochází ke stabilizaci stavu a pacienta se daří delší dobu držet ve stadiu NYHA II při stabilizovaných hodnotách kreatininu 170–180 $\mu\text{mol/l}$. Vzhledem k dekompenzaci srdečního selhání při normotenzi a vyrovnané komorové odpovědi byla doplněna v září 2019 koronarografie s nálezem nevýznamné koronární aterosklerózy.

V září 2019 se pacient rozhodl absolvovat i elektrickou kardioverzi (v době, kdy matka ležela na lůžku následné péče a sousedi byli ochotni obstarat statek), došlo k nastolení sinusového rytmu, avšak do 2 měsíců recidivovala fibrilace síní.

Tab. 2. Hodnoty hemoglobinu a hematokritu

	Hemoglobin (g/l)	Hematokrit
23. 5. 2018	119	0,351
5. 2. 2019	113	0,364
11. 4. 2019	113	0,37
30. 1. 2020	110	0,361
8. 3. 2021	108	0,343
17. 1. 2022	107	0,338
23. 6. 2022	90	0,315
28. 6. 2022 – nasazení dapagliflozinu		
25. 7. 2022	148	0,473
20. 1. 2023	170	0,502
7. 2. 2023	165	0,494

Tab. 1. Přehled důležitých biochemických ukazatelů

	Glykemie (mmol/l)	Kreatinin ($\mu\text{mol/l}$)	Kalium (mmol/l)	ALT ($\mu\text{kat/l}$)	AST ($\mu\text{kat/l}$)	GMT ($\mu\text{kat/l}$)	Urea (mmol/l)	NT pro BNP (ng/l)	Natrium (mmol/l)
23. 5. 2018	5,1	202	29,9	0,21	0,48	0,45	24,3	5 200	139
2. 11. 2018	5,2	154	4,8	0,15	—	0,57	12,8	4 282	137
5. 2. 2019	5,1	152	4,7	0,17	0,44	0,7	12,5	7 343	142
11. 4. 2019	6,4 (15. 5. 2019)	172	4,5	—	—	—	17,1	5 274	139
30. 1. 2020	6,4	207	3,0	0,21	0,64	0,45	26,8	14 573	
8. 3. 2021	5,0	186	4,7	0,12	0,33	0,27	25,6	4 202	
17. 1. 2022	5,4	179	4,9	0,16	0,37	0,3	29,6	4 243	135
23. 6. 2022	5,8	166	4,8	0,19	0,42	0,31	16,4	7 464	141
28. 6. 2022 – nasazení dapagliflozinu									
25. 7. 2022	4,9	153	4,5	0,25	0,48	0,39	19,5	2 424	138
20. 1. 2023	5,7	202	5,7 (medikace Kalnorminu – omylem nezredukoval)	0,18	0,41	0,37	23,6	3 163	137
7. 2. 2023	4,7	164	4,7	0,24	—	0,34	21,6	—	138

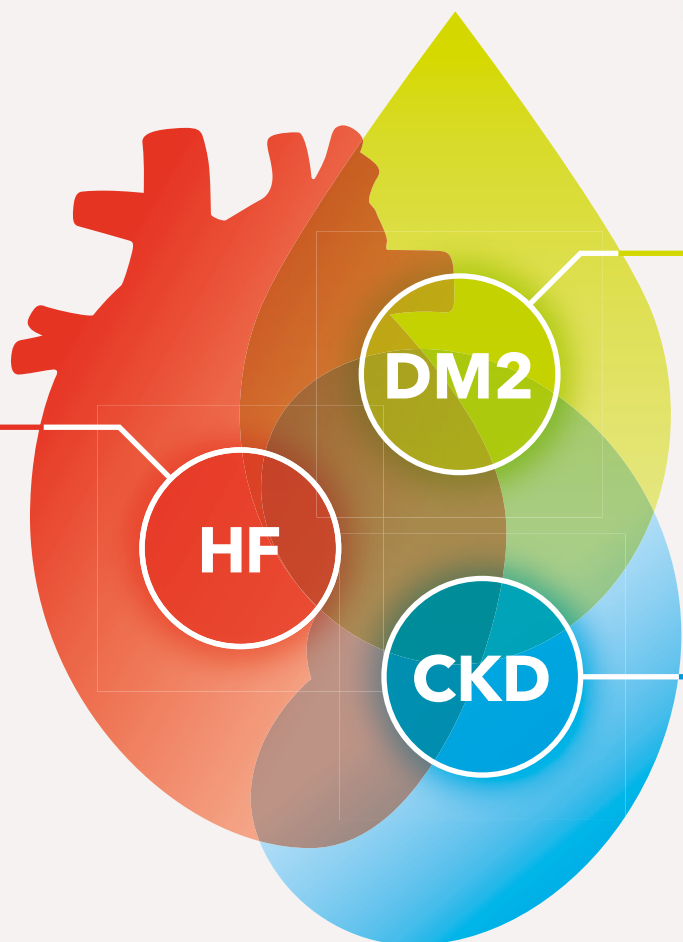
UDĚLEJTE PRO SVÉ PACIENTY VÍCE ZVOLTE LP FORXIGA



forxiga
(dapagliflozin)

NOVINKA

**Forxiga nově
schválena
pro léčbu
HF v celém
spektru
ejekční frakce¹**



**Chrání srdce
a ledviny před
komplikacemi
diabetu¹**

**První a jediný
gliflozin hrazený
pro léčbu
pacientů s CKD
bez ohledu na
přítomnost DM2²⁻⁵**

CKD - chronické onemocnění ledvin; DM2 - diabetes mellitus 2. typu; HF - srdeční selhání.

* Forxiga je indikována k léčbě: - dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním, - dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších při nedostatečné kontrole diabetu mellitu 2. typu jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě, - dospělých pacientů s CKD.

LP Forxiga lze nasadit ve všech indikacích při eGFR ≥ 25 ml/min, limit pro vysazení není stanoven.

Reference: **1.** SPC LP Forxiga [datum revize textu 3.2.2023]. **2.** WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Forxiga - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. **3.** WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Jardiance - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. **4.** WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Invokana - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02]. **5.** WWW.SUKL.CZ: Detail léčivého přípravku Steglatro - Ceny a úhrady [online] [cit. 2023-09-02].

Zkrácená informace o léčivém přípravku FORXIGA® 10 mg potahované tablety

Kvalitativní a kvantitativní složení: Dapagliflozinum propandiolium monohydricum odpovídající dapagliflozinum 10 mg v 1 potahované tabletě. Jedna 10 mg tableta obsahuje 50 mg laktosy. **Terapeutické indikace:** Diabetes mellitus 2. typu (DM2) - u dospělých pacientů a dětí ve věku 10 let a starších - jako přidavná léčba k dietě a fyzické aktivitě ke zlepšení kontroly glykémie - jako monoterapie, pokud je podávání metforminu nevhodné v důsledku intolerance; - jako přidavná léčba k jiným léčivým přípravkům k léčbě DM2. Výsledky studií ve vztahu ke kombinované léčbě s jinými léčivými přípravky, vlivy na kontrolu glykémie a kardiovaskulární příhody a studované populace viz SPC. **Srdeční selhání (SS)** - k léčbě dospělých pacientů se symptomatickým chronickým srdečním selháním. **Chronické onemocnění ledvin (CKD)** - k léčbě dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin. **Dávkování a způsob podání:** Doporučená dávka je 10 mg dapagliflozinu jednou denně. Pokud je dapagliflozin podáván v kombinaci s inzulínem nebo inzulínovými sekretagogy, lze uvažovat o jejich snížení dávce, aby se snížilo riziko hypoglykémie. Přípravek se podává perorálně, jednou denně, kdykoli v průběhu dne, s jídlem nebo mimo jídlo. Tablety se polykají celé. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** Není nutná úprava dávky s ohledem na funkci ledvin. Nedoporučuje se zahájit léčbu dapagliflozinem u pacientů s eGFR < 25 ml/min. Účinnost dapagliflozinu na snížení glukózy závisí na funkci ledvin, a je snížena u pacientů s eGFR < 45 ml/min a pravděpodobně chybí u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin a je třeba zvážit další léčbu snižující hladinu glukózy, pokud je nutná další kontrola glykémie. Dapagliflozin se nemá používat k léčbě pacientů s diabetem 1. typu. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je zvýšená expozice dapagliflozinu. Nedoporučuje se upravovat dávku dle věku. V důsledku mechanismu účinku zvyšuje dapagliflozin diurézu, která může vést k mírnému snížení krevního tlaku. Opatnosti je zapotřebí u pacientů, u kterých může pokles krevního tlaku vyvolaný dapagliflozinem představovat riziko. U pacientů léčených inhibitory společného transportéru pro sodík a glukózu (SGLT2i), byly vzácně hlášeny případy diabetické ketoacidózy (DKA), u rizikových pacientů je nutno užívat SGLT2i opatrně. Před zahájením léčby mají být pacienti vyšetřeni s ohledem na riziko DKA. Více informací viz SPC. Pokud se vyskytnou známky nebo symptomy ketoacidózy, mají být pacienti poučeni, aby si změřili hladiny ketonů. Po uvedení přípravku SGLT2i na trh byly u pacientů hlášeny případy nekrotizující fasciitidy perinea (Fournierova gangréná) - jde o vzácnou, ale závažnou a potenciálně život ohrožující příhodu, která vyžaduje neodkladnou léčbu a je třeba poučit pacienta. Vylučování glukózy močí může být spojeno se zvýšeným rizikem infekcí močových cest. Zkušenosti s dapagliflozinem u pacientů se SS ve třídě IV podle NYHA jsou omezené. *Pacienti s infiltrativní kardiomyopatií nebyli studováni. Nejsou žádné zkušenosti s dapagliflozinem v léčbě CKD u pacientů bez diabetu, kteří nemají albuminurii. Pacienti s albuminurií mohou mít z léčby dapagliflozinem větší prospěch. Ve studiích pacientů s DM2 s SGLT2i byl pozorován zvýšený výskyt amputací na dolních končetinách a není známo, zda jde o skupinový účinek. Je důležité poučit pacienty o pravidelné preventivní péči o nohy. Starší pacienti (≥ 65 let) mohou být rizikovější z pohledu objemové deplece. Pacienti léčení dapagliflozinem budou mít pozitivní výsledek testu na glukózu v moči, což je dáno mechanismem účinku léčivé látky. **Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce:** Dapagliflozin může zvyšovat diuretický účinek thiazidů a kličkových diuretik a může zvyšovat riziko dehydratace a hypotenze. Nedoporučuje se monitorovat glykémii metodou stanovení 1,5-AG, neboť měření není u pacientů užívajících SGLT2i spolehlivé. Dapagliflozin může zvyšovat renální exkreci lithia a hladina lithia v krvi se může snížit, koncentrace lithia v séru se má kontrolovat častěji. **Těhotenství a kojení:** Nejsou dostupné údaje o použití dapagliflozinu u těhotných žen. Jakmile je zjištěno těhotenství, musí se léčba dapagliflozinem přerušit. Není známo, zda se dapagliflozin a/nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje: Přípravek Forxiga nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být upozorněni na riziko hypoglykémie, pokud je dapagliflozin podáván souběžně s deriváty sulfonylmočoviny nebo s inzulínem. **Nežádoucí účinky:** Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky v klinických studiích byly infekce pohlavních orgánů, výskyt hypoglykémii byl srovnatelný s placebem, jejich frekvence se zvýšila při kombinaci se SU či inzulínem. Dalšími častými nežádoucími účinky byly infekce močových cest, závrť, dysurie, polyurie, bolest zad, zvýšený hematokrit, snížená renální clearance kreatininu během zahájení léčby, dyslipidemie a vyrážka. Méně časté jsou plísňové infekce, objemová deplece, žízeň, zácpa, sucho v ústech, nykturie, vulvovaginální pruritus, pruritus genitálu, zvýšený kreatinin či zvýšená močovina v krvi, snížená tělesná hmotnost, vzácně DKA (při použití u DM2), velmi vzácně angioedém, tubulointerstiální nefritida. U pacientů užívajících inhibitory SGLT2, včetně dapagliflozinu, byly velmi vzácně hlášeny případy Fournierovy gangréně. Celkový bezpečnostní profil dapagliflozinu u pacientů s SS a CKD odpovídal známému bezpečnostnímu profilu dapagliflozinu. **Zvláštní opatření pro uchování:** Nevychladí se. **Druh obalu a velikost balení:** AIAI blistr, 28 a 98 potahovaných tablet v neperforovaných kalendářních blistrech; 30x1 a 90x1 potahovaná tableta v perforovaných jednodávkových blistrech. **Držitel rozhodnutí o registraci:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Švédsko. **Registrační čísla:** EU/112/795/007-008, EU/112/795/009-010. **Datum revize textu:** 3. 2. 2023.

*Všimněte si, prosím, změny v informacích o léčivém přípravku.

© AstraZeneca 2023. Registrovaná ochranná známka FORXIGA je majetkem AstraZeneca plc. Referenční číslo dokumentu: 03022023API. Přípravek Forxiga 10 mg je v ČR hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Na trhu nemusí být aktuálně dostupná všechna balení. Přečtěte si pozorně úplnou informaci o přípravku, kterou naleznete na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo na adrese zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: AstraZeneca Czech Republic s.r.o., U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice, tel.: +420 222 807 111, <http://www.astrazeneca.cz>.

CZ-4218 | Datum přípravy: 2/2023

AstraZeneca Czech Republic s.r.o. | U Trezorky 921/2, 158 00 Praha 5 - Jinonice | tel.: +420 222 807 111 | www.astrazeneca.cz

AstraZeneca

V době, kdy už byla dostupná léčba NOAC, byl pacient převeden z warfarinu na NOAC. Již první rok léčby u nás byl odeslán i do nefrologické poradny, kde byla vedena léčba odchylek kalciofosfátového metabolismu a příprava k eventuální dialýze.

V lednu 2020 při plánované kontrole byl zjištěn na EKG nový nález RBBB, subjektivně progresse dušnosti bez bolesti na hrudi, objektivně opět dekompenzace srdečního selhání, laboratorně pozitivní tropoin. Pacient byl odeslán akutně na interní oddělení, stav uzavřen jako nonSTEMI spodní stěny, léčen konzervativně. Následně nově triple terapie (Godasal + Trombex + NOAC), po které došlo k anémii s nutností krevních převodů. Krvácení v horní části GIT neprokázáno, nově byl nalezen polyp v colon descendens, ten byl odstraněn. Antitrombotická léčba byla vysazena.

Současně v mezidobí došlo k dalším dvěma hospitalizacím pro dekompenzaci srdečního selhání.

Byla snaha i o znovunasazení malé dávky ACE inhibitoru – pacient jej neužíval z nejasných důvodů. Nelze vyloučit intoleranci, protože netoleroval více léků – například atorvastatin a rosuvastatin (ze statinů toleroval pouze simvastatin).

Dále při kontrolách dušnost NYHA II–III, nedařilo se mírnit dechové potíže.

24. 5. 2022 byl pacientovi předepsán empagliflozin na vlastní úhradu – pacient jej po několika dnech vysadil pro výraznou bolest v krku, po vysazení přišla okamžitá úleva.

Pacientovi jsme nabídli ještě dapagliflozin. Tento postup se mu nejevil jako optimální, protože už jednou zaplatil minimálně 1000 Kč za lék, který mu nedělal dobře. My jsme mu nabídli jinou molekulu, ale stejnou lékovou skupinu a znovu jsme ho informovali, že lék si musí zaplatit. Pacient mi sdělil, že to zkusí jenom z toho důvodu, že jsme

mu opakovaně pomohli, když mu bylo velmi špatně, ale rozhodnutí bylo těžké – finančně neměl dobré zázemí a bál se komplikací léčby.

28. 6. 2022 mu byl předepsán dapagliflozin na vlastní úhradu.

Po měsíci přichází na kontrolu spokojený, s redukcí dušnosti na NYHA II, zvládá domácí činnosti, zhubnul 5 kg, došlo k regresi otoků, je optimisticky laděný. Tento stav přetrvává doposud. Laboratorně došlo k nejmýznějšímu poklesu NT pro BNP za poslední 3 roky.

Příběh tohoto pacienta je dlouhý, a i když navštěvuje naši ambulanci pouze 5 let, v této době zažil hodně zdravotních komplikací, často s nutností hospitalizace. Je to obézní pacient s hypertenzí, fibrilací síní, renální insuficiencí a prediabetem, který má typické symptomy i objektivní známky srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí.

Vývoj klinického stavu našeho pacienta byl ovlivněn kombinací vlivu jak medicínských, tak osobních faktorů (sklon k bradykardii s omezenou možností nasadit antiarytmika, nemožnost časnější EKV z rodinných důvodů, delší léčba warfarinem pro nedostupnost NOAC, netolerance některých léků, například účinnějších statinů...), a i když jsme se snažili využít všechny dostupné metody léčby srdečního selhání pacienta s četnými komorbiditami, konečným výsledkem byla dušnost NYHA II–III a subjektivně neuspokojivý stav pacienta. Tento ne zcela vyhovující stav se nám povedlo zvrátit až s příchodem gliflozinů do léčby srdečního selhání.

Naše kazuistika dokládá pozitivní účinek a velký klinický přínos gliflozinů v léčbě srdečního selhání u polymorbidních obtížně léčitelných pacientů (4, 5). Dále dokumentuje skutečnost, že pokud naši pacienti netolerují jeden lék z nějaké lékové skupiny, může jim být prospěšný další lék ze stejné lékové skupiny (v tomto případě intolerance empagliflozinu neznamená i intoleranci dapagliflozinu, u dalších pacientů intolerance dapagliflozinu nemusí znamenat intoleranci empagliflozinu).

LITERATURA

1. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2022:e263–e421.
2. Borlaug B. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol.* 2020:559–573.
3. Málek F, Veselý J, Pudil R, et al. Souhrn Doporučených postupů Evropské kardiologické společnosti pro diagnostiku a léčbu srdečního selhání z roku 2021. *Cor Vasa* 2022;64:121–162.
4. Solomon SD, de Boer RA, DeMets D, et al. Dapagliflozin in heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction: rationale and design of the DELIVER trial. *Eur J Heart Fail.* 2021 Jul;23(7):1217–1225.
5. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2021 Oct 14;385(16):1451–1461.

Vnitřní lékařství

www.casopisvnitrnilekarstvi.cz



Prvé použitie podkožného C1 inhibítora v profylaxii atakov hereditárneho angioedému u tehotných pacientok na Slovensku

Katarína Hrubíšková¹, Miloš Jeseňák^{2,3}, Juraj Payer¹

¹Centrum pre hereditárny angioedém – Expertízne pracovisko MZ SR pre zriedkavé choroby, V. interná klinika Lekárskej fakulty Univerzity Komenského a Univerzitnej nemocnice Bratislava

²Centrum pre hereditárny angioedém – Expertízne pracovisko MZ SR pre zriedkavé choroby, Klinika detí a dorastu, Klinika pneumológie a ftizeológie, Jesseniova lekárska fakulta v Martine, Univerzita Komenského v Bratislave, Univerzitná nemocnica Martin

³Oddelenie klinickej imunológie a alergológie, Univerzitná nemocnica Martin

Hereditárny angioedém (HAE) je vrodene zriedkavé ochorenie prejavujúce sa rekurentnými atakmi angioedému. Postihnutá môže byť koža a podkožie, sliznice (tráviaci, respiračný, uropoetický trakt) a podslizničné tkanivo. U žien vo fertílom veku má manažment ochorenia špecifiká, ktoré sa týkajú ako priebehu ochorenia, tak možností liečby. Tieto špecifiká sa týkajú jednak liečby samotných žien, ako aj špecifických situácií (tehotenstvo, dojčenie). Prinášame informáciu o prvom použití podkožného C1 inhibítora v rámci dlhodobej profylaxie atakov HAE u dvoch tehotných pacientok.

Kľúčové slová: hereditárny angioedém, profylaxia, tehotenstvo.

Initial use of subcutaneous plasma-derived C1 inhibitor in prophylaxis of acute attacks of hereditary angioedema in pregnant patients in Slovakia

Hereditary angioedema (HAE) is a rare, inborn disease manifested with recurrent attacks of angioedema. They can affect the skin and subcutaneous tissue, mucous membranes (gastrointestinal, respiratory, and uropoietic tracts), and submucous tissue. Women in reproductive age require specific management of the disease regarding both the course of the disease and treatment options. It is not only the treatment in female patients that is specific, but also the situations (pregnancy, breastfeeding). We present a case report of the initial use of a subcutaneous C1 inhibitor in the long-term prophylaxis of HAE attacks in two pregnant patients.

Key words: hereditary angioedema, prophylaxis, pregnancy.

Úvod

Hereditárny angioedém patrí medzi bradykinínom mediované angioedémy (nejde o alergický typ angioedému, kde sú kľúčovými mediátormi pôsobky uvoľňované z mastocytov a bazofilov). Podstatou ochorenia je vrodene porucha serínovej proteázy – C1 inhibítora (C1-INH), ktorý kontroluje komplementový, kalikreín-kinínový (kontaktný) a plazmínový systém plazmy (1). Porucha sa môže týkať nedo-

statočnej koncentrácie C1 inhibítora v plazme alebo jeho nedostatočnej funkčnej aktivity a vzniká na podklade patogénnych variantov génu SERPING1 kódujúcom samotný C1-INH.

Okrem HAE s poruchou funkcie C1 inhibítora existuje niekoľko ďalších typov ochorenia, ktoré sa spájajú s inými genetickými zmenami (koagulačný faktor XII, angiopoetín 1, plazminogén, kininogén 1, myoferlín a heparansulfát-glukozamín 3-O-sulfotransferáza 6) (2).

Dominujúcim klinickým príznakom ochorenia je rekurentný angioedém, ktorý postihuje kožu a podkožie, sliznice a podslizničné tkanivo. Najčastejšie býva postihnutá oblasť hlavy, tváre a krku, končatín a genitálií. Slizničné angioedémy postihujú sliznice tráviaceho traktu, kde opuch vedie k brušnej bolesti, vracaniu, hnačke a nezriedka k obrazu náhlej brušnej príhody s nálezom voľnej tekutiny v dutine brušnej či malej panve. Opuch v oblasti dýchacích ciest môže spôsobiť dysfóniu, stridor, sťažené dýchanie až asfyxiu. V minulosti bola mortalita na laryngeálny edém okolo 30 % (3, 4).

Ataky angioedému sú neprediktabilné, a to tak z hľadiska času vzniku, lokality, či závažnosti. Zvýšená frekvencia atakov sa môže objaviť v súvislosti s infekciou, fyzickou alebo psychickou záťažou a hormonálnymi zmenami (typicky po nástupe puberty, počas gravidity, ale aj pri liečbe hormonálnymi prípravkami). Atak angioedému väčšinou trvá 24 – 72 hodín. Pred vznikom ataku sa môžu objaviť niektoré prodromálne príznaky ako je erythema marginatum, nervozita, zmeny nálad.

Diagnostika a liečba

Pri klinickom podozrení na HAE je diagnóza potvrdená laboratorným vyšetrením koncentrácie a funkčnej aktivity C1 inhibítora. Ako dobre dostupnú skriningovú metódu možno využiť stanovenie koncentrácie C4 zložky komplementu, ktorá je u väčšiny pacientov s HAE znížená. Diagnostiku možno doplniť genetickou analýzou variantov génu SERPING1. Genetická analýza je kľúčová pri stanovení diagnózy HAE s normálnym C1 inhibítom, avšak pri HAE spojenom s deficitom C1-INH nie je podmienkou stanovenia diagnózy (2).

Liečebná stratégia sa zameriava na zvládnutie akútnych atakov, na krátkodobú profylaxiu pred rizikovými situáciami a na dlhodobú profylaxiu u vysoko symptomatických pacientov. Liečebné možnosti sa v ostatných rokoch výrazne rozšírili, čím sa ochorenie stáva dobre zvládnuteľným a pacienti môžu viesť plnohodnotný život.

Na liečbu akútnych atakov HAE máme na Slovensku k dispozícii 3 liečebné modalities – ikatibant (antagonista bradykinínových B2 receptorov), ktorý sa podáva subkutánne (použiteľný od 2 rokov života s korekciou dávky u detí podľa telesnej hmotnosti), C1 inhibítor vyrobený z plazmy darcov a rekombinantný C1 inhibítor. Oba C1 inhibítory sa

podávajú formou intravenózneho injekcie. Prehľad liečebných možností je v Tab. 1.

Profylaktická liečba akútnych atakov je rezervovaná pre pacientov, ktorí majú frekventné ataky, závažne prebiehajúce ataky alebo ataky, ktoré ich výrazne limitujú. Cieľom dlhodobej profylaxie je zabezpečiť pacientovi život bez akútnych atakov. Ako prvotínová liečba sú odporúčané podkožný C1 inhibítor vyrobený z plazmy darcov, lanadelumab (plne humánna monoklonálna protilátka proti plazmatickému kalikreínu) a berotralstat (nízkomolekulový perorálny inhibítor plazmatického kalikreínu). Druhotinová liečbu predstavujú atenuované androgény (2).

Okrem dlhodobej profylaxie využívame aj krátkodobé režimy, ktoré chránia pacienta počas zákrokov alebo výkonov, ktoré sa spájajú so zvýšeným rizikom vzniku akútneho ataku. Ide o všetky výkony, pri ktorých dochádza k manipulácii na slizniciach dýchacieho alebo tráviaceho traktu, stomatologické ošetrovanie a operačné výkony. Liekom prvej voľby je C1 inhibítor vyrobený z plazmy darcov. Dobré skúsenosti máme aj s použitím rekombinantného C1 inhibítora (5).

Špecifiká ochorenia u žien vo fertilnom veku

Estrogény potencujú aktiváciu komplexu prekalikreín – kininogén s vysokou molekulovou hmotnosťou (high molecular weight kininogen, HMWK) a stimulujú endotelové bunky, z ktorých lokálne uvoľňujú heat shock proteín 90. To vedie k produkcii kalikreínu, ktorý potom z HMWK uvoľňuje bradykinín. Ten je potentným vazodilatátorom (6).

Obdobie nástupu puberty a menštruačného cyklu môže byť spúšťačom akútnych atakov hereditárneho angioedému, ktorý sa dovtedy nemanifestoval. Ak ide o pacientku, u ktorej vznikla mutácia de novo (teda má negatívnu rodinnú anamnézu ochorenia) a na diagnózu sa nemyslí, často bývajú brušné ataky HAE považované za bolesti spre-vádzajúce menštruáciu alebo za dysmenoreu (7).

Liečebné možnosti sú u žien vo fertilnom veku rovnaké ako u iných pacientov, s tou výnimkou, že v rámci dlhodobej profylaxie nepoužívame atenuované androgény. Ak nie je k dispozícii iná možnosť liečby, žena užívajúca atenuované androgény má mať zabezpečenú účinnú antikoncepciu. Vzhľadom na negatívny vplyv estrogénov na vznik, priebeh a závažnosť atakov, sa treba vyvarovať použitia antikoncepcie

Tab. 1. Možnosti liečby hereditárneho angioedému na Slovensku

typ liečby	rescue		STP		LTP		tehotenstvo, dojčenie
	< 18 rokov	> 18 rokov	< 18 rokov	> 18 rokov	< 18 rokov	> 18 rokov	
ikatibant	od 2 r.*	áno	nie	nie	nie	nie	nie***
pd-C1 INH (i. v.)	áno	áno	áno	áno	nie	nie	áno
pd-C1 INH (s. c.)	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	áno
rh-C1 INH (konestat alfa)	od 2 r.	áno	nie	nie	nie	nie	nie***
lanadelumab	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	nie [‡]
berotralstat	nie	nie	nie	nie	od 12 r.	áno	nie [‡]
kyselina tranexámová	nie	nie	nie	nie	áno**	áno**	áno
atenuované androgény	nie	nie	nie	áno	nie	áno**	nie

STP – krátkodobá profylaxia (short term prophylaxis); LTP – dlhodobá profylaxia (long term prophylaxis); pd-C1 INH – C1 inhibítor vyrobený z plazmy; rh-C1 INH – rekombinantný humánny C1 inhibítor; i. v. – intravenózne podanie; s. c. – podkožné podanie; * – dávkuje sa podľa hmotnosti; ** – za špecifických okolností (napr. u detí), ako druhá línia liečby; *** – možno použiť, ak benefit preváža riziko; [‡] – možno použiť počas dojčenia

obsahujúcej estrogény. 60 – 80 % žien, ktoré užívali kombinované orálne kontraceptíva, referovali častejšie a závažnejšie ataky (8). Bariérové metódy antikoncepcie, intrauterinné telieska a progesterónová antikoncepcia sú považované za bezpečné (9).

Tehotenstvo ovplyvňuje priebeh ochorenia rôznym spôsobom (tretina pacientok má rovnaký priebeh ochorenia, tretina má zhoršenie symptómov a tretina redukciiu príznakov) a na základe priebehu jedného tehotenstva sa nedá predpovedať priebeh ďalšieho u tej istej pacientky (8). V dôsledku zväčšovania maternice a pohybov plodu bývajú brušné ataky najčastejšou manifestáciou v priebehu tehotenstva. Prítomnosť brušných atakov môže byť jedným z dôvodov pre uvažovanie nad dlhodobou profylaxiou u tehotnej pacientky, keďže brušné bolesti v rámci ataku, vracanie a hnačka sa niekedy nedajú odlišiť od iných komplikácií tehotenstva.

Liekom prvej voľby na zvládnutie akútneho ataku v priebehu tehotenstva je C1 inhibítor vyrobený z plazmy a liekom prvej voľby na dlhodobú profylaxiu je podkožný C1 inhibítor vyrobený z plazmy. O použití ikatibantu u šiestich tehotných pacientok, ktoré porodili zdravé deti, referovali českí kolegovia (10). Lanadelumab a berotralstat neboli u tehotných žien skúmané, hoci v súčasnosti je v prípade prevýšenia benefitov nad rizikom berotralstat možné použiť aj počas gravidity.

Vaginálny pôrod zriedkavo provokuje atak angioedému, ale napriek tomu má mať každá pacientka zabezpečenú on demand liečbu priamo na pôrodnej sále. Preprocedurálna profylaxia sa odporúča u pacientok, ktoré mali frekventné ataky v treťom trimestri, alebo ktoré majú anamnézu opuchov genitálií po mechanickej traume. V prípade sekcie, vákuum extrakcie alebo pôrodu s kliešťami sa taktiež odporúča použitie profylaktickej liečby (8, 11). Pre obdobie laktácie platia rovnaké zásady týkajúce sa liečby, ako v priebehu tehotenstva.

Pacientka 1

Podозrenie na hereditárny angioedém bolo u pacientky vyslovené vo veku 24 rokov na základe typických opuchov postihujúcich rôzne časti tela vrátane laryngu a dutiny brušnej a typického laboratórneho nálezu zníženej funkčnej aktivity C1 inhibítora. Symptómy sa u pacientky začali objavovať vo veku cca 17 rokov. Pre nedostupnosť iných možností liečby bola pacientka nastavená na profylaktickú liečbu danazolom s titráciou najnižšej dávky s dostatočným klinickým efektom.

Pri vyšetrení na našej ambulancii v roku 2015 sme diagnózu potvrdili opakovaným laboratórnym vyšetrením funkčnej aktivity C1 inhibítora. Genetickou analýzou SERPING1 verifikovaná mutácia c.1191_1192insACA (p. Thr397_Leu398insThr), pri ktorej inzercia aminokyseliny threonín ovplyvňuje reaktívne centrum C1 inhibítora a tým pádom jeho funkčnú aktivitu. Do roku 2015, keď sme realizovali diagnostiku, tento variant v literatúre nebol opísaný.

Pacientka pokračovala v užívaní danazolu do roku 2017, keď sme liečbu pre nežiaduce účinky (vzostup pečenej transamináz) ukončili a prešli sme na dlhodobú profylaxiu kyselinou tranexámovou (podľa vtedy platných odporúčaní išlo o alternatívu liečby androgénmi). Pacientka mala zabezpečenú on demand liečbu rekombinantným C1 inhibítom a ikatibantom. Profylaxia kyselinou tranexámovou pokračovala do roku 2019, keď pacientka otehotnela a liečbu vysadila.

Počas tehotenstva mala pacientka frekventné ataky, ktoré dominantne postihovali dutinu brušnú, končatiny a genitálie. V tehotenstve sme ako záchrannú medikáciu podávali C1 inhibítor vyrobený z plazmy.

Z vekovej indikácie bola pacientke odporúčaná amniocentéza, ktorú absolvovala po príprave intravenóznym C1 inhibítom bez komplikácií. Pôrod prebehol v 41. týždni za použitia vákuum extrakcie (pre nepokračujúci pôrod). Pacientke bol pred pôrodom podaný C1 inhibítor vyrobený z plazmy v dávke 500 I.U. Narodil sa zdravý chlapec (pôrodná hmotnosť 3 890 g/pôrodná dĺžka 52 cm).

Po pôrode sme sa vrátili k dlhodobej profylaktickej liečbe kyselinou tranexámovou, avšak pôvodne uspokojuvú efekt tejto liečby sme už nezaznamenali. Pacientka mala napriek liečbe frekventné ataky vyžadujúce si podávanie on demand liečby. 1. 6. 2021 sme začali dlhodobú profylaxiu lanadelumabom, ktorá bola mimoriadne účinná a pacientka mala za prvých 4 mesiace liečby len jeden atak (pred liečbou lanadelumabom sme u pacientky evidovali 21 závažných, on demand liečbu vyžadujúcich atakov v priebehu roka).

V septembri 2021 druhýkrát otehotnela a v liečbe lanadelumabom sme nepokračovali. Opätovne absolvovala amniocentézu po príprave C1 inhibítom. Vzhľadom na priebeh predošlého tehotenstva s frekventnými atakmi sme u pacientky po schválení zdravotnou poisťovňou iniciovali profylaktickú liečbu podkožným C1 inhibítom. Dávka podkožného C1 inhibítora odporúčaná na profylaxiu je 60 I.U. na kilogram hmotnosti podávaná každé 3 – 4 dni. Pacientke sme po dohode so zdravotnou poisťovňou, ktorá liečbu hradila, podávali dávku cca 45 I.U./kg každé 4 dni (4 000 I.U. každé 4 dni pri hmotnosti 86 kg) zohľadňujúc aj snahu zjednodušiť pacientke aplikáciu (nekombinovať jednu ampulku 3 000 I.U. a jednu ampulku 2 000 I.U. v rámci jedného podania). Táto dávka zostala nezmenená počas celého tehotenstva a bola mimoriadne efektívna, pacientka mala iba jeden mierny atak, ktorý si nevyžadoval podanie záchranej medikácie. V 41. týždni pacientka po indukcii a príprave intravenóznym C1 inhibítom porodila zdravé dievčatko (3 400 g/50 cm). Ani u jedného dieťaťa sa na základe vyšetrenia buniek z plodovej vody nepotvrdil prenos matkinho patogénneho variantu v géne SERPING1. Po druhom pôrode sme sa vrátili k profylaktickej liečbe lanadelumabom.

Pacientka 2

Pacientka bola vyšetrená na našej ambulancii v rámci skríningu prvostupňových príbuzných – prejavy hereditárneho angioedému mala matka i brat pacientky. Vo veku 22 rokov bola pacientka asymptomatická, i keď laboratórny nález bol pre diagnózu typický. U pacientky sme potvrdili rovnaký variant v géne SERPING1 ako u symptomatického brata – c.1220delA (p. Gln407Argfs*24). Tento variant spôsobuje predčasné zaradenie stop kodónu pri syntéze proteínu.

V januári 2020 bola pacientka v 10. týždni prvého tehotenstva. Pre bolesti brucha po pohlavnom styku a nález voľnej tekutiny v dutine brušnej bola pacientka hospitalizovaná s podozrením na hemoperitoneum. Krvácanie do dutiny brušnej sa nepotvrdilo, vysoko pravdepodobne išlo o jeden z prvých prejavov hereditárneho angioedému. Ďalší priebeh tehotenstva bol bez komplikácií, pacientka nemala žiadne iné akútne ataky angioedému. Pôrod prebehol v 36. týždni tehotenstva po

príprave intravenóznym C1 inhibítorm. Narodilo sa zdravé dievčatko (pôrodná hmotnosť 2 600 g/pôrodná dĺžka 46 cm).

Nasledujúce dva roky bola pacientka po stránke HAE naďalej oligosymptomatická a nepotrebovala ani záchrannú medikáciu, ani dlhodobú profylaxiu.

V marci 2022 bola vyšetrená na našej ambulancii v 14. týždni druhého tehotenstva. Referovala vysoký výskyt akútnych atakov – dominantne sa vyskytovali brušné ataky, opuchy končatín a migrenózne bolesti hlavy, ktoré ustupovali po aplikácii C1 inhibítora. Pacientku sme nastavili na profylaktickú liečbu podkožným C1 inhibítorm v dávke 3 000 I.U. každé 4 dni (hmotnosť 75 kg). Pri tejto liečbe pacientka nemala po zvyšok tehotenstva ani jeden akútny atak a v 39. týždni fyziologicky porodila dievčatko (pôrodná hmotnosť 3 380 g/pôrodná dĺžka 51 cm). Po pôrode je pacientka opäť oligosymptomatická, má predpísanú on demand medikáciu, ale zatiaľ nebolo potrebné ju použiť. Nepotrebuje ani dlhodobú profylaktickú liečebný režim.

Záver

V našom centre pre hereditárny angioedém sme prvýkrát na Slovensku liečili dve tehotné pacientky podkožným C1 inhibítorm určeným na dlhodobú profylaxiu akútnych atakov angioedému. Každá pacientka mala iný priebeh ochorenia pred otehotnením (jedna bola

vysoko symptomatická a vyžadovala dlhodobú profylaxiu, druhá bola prakticky asymptomatická), obe pacientky však mali počas tehotenstva významné zhoršenie priebehu ochorenia s frekventnými brušnými atakmi. Liečbu obe pacientky tolerovali bez nežiaducich účinkov, bez problémov zvládli autoaplikáciu a liečba bola u oboch veľmi účinná. Počet akútnych atakov sa zredukoval na úplné minimum i napriek tomu, že sme zvolili nižšiu profylaktickú dávku, ako je odporúčané.

Hereditárny angioedém je v súčasnosti dobre liečiteľné ochorenie a stále sa objavujú nové liečebné modalities. Je to ochorenie, ktorého priebeh je veľmi rozdielny medzi jednotlivými chorými, ale mení sa aj u konkrétneho chorého v závislosti od životnej situácie. Tehotenstvo a pôrod u pacientky s HAE jednoznačne vyžadujú sledovanie v centre, ktoré má s touto diagnózou dostatočné skúsenosti a má možnosť interdisciplinárnej spolupráce.

Podakovanie: Autori ďakujú za konzultácie primárovi MUDr. Romanovi Haklovi, Ph.D., z Centra pre hereditárny angioedém v Brne.

Táto publikácia vznikla vďaka podpore v rámci Operačného programu Integrovaná infraštruktúra pre projekt: Systémová verejná výskumná infraštruktúra – biobanka pre nádorové a zriedkavé ochorenia, kód ITMS:313011AFG5, spolufinancovaný zo zdrojov Európskeho fondu regionálneho rozvoja.

LITERATÚRA

- Davis AE 3rd, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. *Mol Immunol.* 2008 Oct;45(16):4057-63. doi: 10.1016/j.molimm.2008.06.028. Epub 2008 Jul 31. PMID: 18674818; PMCID: PMC2626406.
- Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema—The 2021 revision and update. *Allergy.* 2022;77(7): 1961-1990. <https://doi.org/10.1111/all.15214>.
- Frank MM, Gelfand JA, Atkinson JP. Hereditary angioedema: the clinical syndrome and its management. *Ann Intern Med.* 1976;84:580–593.
- Agostoni A, Aygören-Pürsün E, Binkley KE, et al. Hereditary and acquired angioedema: problems and progress: proceedings of the third C1 esterase inhibitor deficiency workshop and beyond. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(suppl 3):S51-S131. doi: 10.1016/j.jaci.2004.06.047.
- Valerieva A, Staevska MT, Grivcheva-Panovska V, et al. Recombinant human C1 esterase inhibitor for hereditary angioedema attacks: A European registry. *World Allergy Organ J.* 2021 Apr 22;14(4):100535. doi: 10.1016/j.waojou.2021.100535. PMID: 33995818; PMCID: PMC8093463
- Joseph K, Tholanikunnel BG, Kaplan AP. Cytokine and estrogen stimulation of endothelial cells augments activation of the prekallikrein-high molecular weight kininogen complex. Implications for hereditary angioedema. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140(1):170-6.
- Bork K, Men G, Staubach P, Hardt. Hereditary angioedema: new findings concerning symptoms, affected organs, and course. *Am J Med.* 2006;119:267-74.
- Banerji A, Riedl M. Managing the female patient with hereditary angioedema. *Women's Health (Lond).* 2016;12:351-61.
- Caballero T, Farkas H, Bouillet L, et al. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(2):308-20.
- Hakl R, Kuklínek P, Krčmová I, et al. Treatment of hereditary angioedema attacks with icatibant and recombinant C1 inhibitor during pregnancy. *J Clin Immunol.* 2018;38(7):810-5.
- Busse PJ, Christiansen SC, Riedl MA, et al. US HAEA Medical Advisory Board 2020 Guidelines for the Management of Hereditary Angioedema. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):132-150e3.



1. kongres diabetologie pro praxi

14. 2. 2024
PARKHOTEL PLZEŇ



**SAVE
THE
DATE**

www.visitplzen.eu

PŘIPRAVOVANÉ TEMATICKÉ BLOKY:

Diabetes mellitus

... a kardiologie

... a urologicko-gynekologická
problematika

... jako psychosomatický problém

Diskuzní panel: Obezita

**MÍSTO KONÁNÍ: PARKHOTEL
CONGRESS CENTER PLZEŇ,
U Borského parku 31, Plzeň**



Cílená profylaxe HAE

- Subkutánní profylaxe pro dospívající a dospělé pacienty s HAE I a II typu¹
- Snižuje počet atak až o 95 %²
- C1-INH je při profylaxi HAE lékem první volby³

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: Berinert 2000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok / Berinert 3000 IU prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. **Léčivá látka:** inhibitor C1-esterasi humanus (s.c., z lidské plazmy). * Berinert 2000 IU obsahuje 2000 IU v jedné injekční lahvičce, Berinert 3000 IU obsahuje 3000 IU v jedné injekční lahvičce, Berinert 2000 IU obsahuje 500 IU/ml lidského inhibitoru C1-esterázy po rekonstituci s 4 ml vody pro injekci, Berinert 3000 IU obsahuje 500 IU/ml lidského inhibitoru C1-esterázy po rekonstituci s 6 ml vody pro injekci. **Léková forma:** Berinert 2000 IU: Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok, Berinert 3000 IU: Prášek a rozpouštědlo pro injekční roztok. Bílý prášek, čiré, bezbarvé rozpouštědlo. * **Terapeutické indikace:** Berinert pro subkutánní injekci je indikován pro prevenci recidivujícího hereditárního angioedému (HAE) u dospívajících a dospělých pacientů s deficitem inhibitoru C1-esterázy. **Dávkování:** Doporučená dávka přípravku Berinert s.c. je 60 IU/kg tělesné hmotnosti dvakrát týdně (každé 3-4 dny). **Pediatrická populace:** Dávkování u dospívajících je stejné jako u dospělých. **Způsob podání:** Pouze subkutánní podání. Doporučené místo pro podkožní injekci přípravku Berinert je oblast břicha. V klinických studiích byl přípravek Berinert injekčně podáván do jediného místa. Rekonstituovaný přípravek by měl být podáván subkutánní injekcí rychlostí tolerovanou pacientem. **Kontraindikace:** Jedinci, u nichž došlo k život ohrožujícím reakcím z přecitlivělosti na přípravku C1-INH, včetně anafylaxe, nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** **Sledovatelnost:** Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Hypersenzitivní reakce:** Pokud se vyskytnou závažné alergické reakce, podávání přípravku Berinert se musí okamžitě zastavit (např. přerušením injekce) a musí být zahájena vhodná léčba. V případě akutního HAE ataku musí být zahájena individualizovaná léčba. **Tromboembolické příhody (TEE):** Při doporučené s.c. dávce nebyl stanoven kauzální vztah mezi TEE a použitím koncentráту C1-INH. **Virová bezpečnost:** Doporučuje se zvážit vhodné očkování (hepatitida A a B) u těch pacientů, kteří pravidelně/opakovaně dostávají přípravky vyrobené z lidské plazmy. Přípravek Berinert 2000 IU obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“. Přípravek Berinert 3000 IU obsahuje až 29 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 1,5 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku. * **Fertilita, těhotenství a kojení:** **Těhotenství:** K dispozici jsou omezené údaje, které neukazují zvýšené riziko plynoucí z použití přípravků obsahujících lidský inhibitor C1 esterázy u těhotných žen. Lidský inhibitor C1 esterázy je fyziologickou složkou lidské plazmy. Nebyly prováděny žádné studie reprodukční nebo vývojové toxicity na zvířatech. Nejsou očekávány žádné nežádoucí účinky na fertilitu, prenatální a postnatální vývoj u lidí. Ve třech studiích, které zahrnovaly 344 pacientů, byly shromážděny údaje od 36 žen (50 těhotenství) a žádné nežádoucí příhody nebyly spojeny s léčbou lidským inhibitorem C1 esterázy před, během, nebo po těhotenství a ženy porodily zdravé děti. **Kojení:** Nejsou k dispozici žádné informace týkající se vylučování přípravku Berinert do mateřského mléka, účinku na kojené dítě, nebo na produkci mateřského mléka. Zdravotní přínos kojení a jeho vliv na vývoj dítěte by měly být zváženy společně s klinickými potřebami přípravku Berinert pro matku a případnými nežádoucími účinky na kojené dítě způsobených užíváním přípravku Berinert nebo způsobených stavem onemocnění matky. **Fertilita:** S přípravkem Berinert nebyly provedeny žádné studie reprodukce a vývojové toxicity na zvířatech. **Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje:** Berinert nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. **Nežádoucí účinky:** **Velmi časté:** nazofaryngitida, reakce v místě vpichu. **Časté:** hypersenzitivita (pruritus, vyrážka a kopřivka), závrať. **Předávkování:** Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Dávky odpovídající až 117 IU/kg s.c. byly podávány dvakrát týdně v klinické studii s pevnou dávkou a byly dobře tolerovány. **Doba použitelnosti:** 36 měsíců. Fyzikálně-chemická stabilita po rekonstituci byla prokázána po dobu 48 hodin při pokojové teplotě (max. 30 °C). Vzhledem k tomu, že Berinert neobsahuje žádné konzervační látky, se má přípravek po rekonstituci podat okamžitě. Pokud se přípravek nepodaří podat okamžitě, jeho uchovávání nemá překročit 8 hodin při pokojové teplotě. Rekonstituovaný přípravek musí být uchováván pouze v injekční lahvičce. **Uchovávání:** Uchovávejte při teplotě do 30 °C. Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem. **Druh obalu a obsah balení:** Krabička obsahuje: 1 injekční lahvičku s práškem, 1 injekční lahvičku s rozpouštědlem (Berinert 2000 IU: 4 ml, Berinert 3000 IU: 6 ml), 1 přepouštěcí adaptér s filtrem 20/20. **Aplikační souprava (vnitřní krabička) obsahuje:** 1 injekční stříkačku k jednorázovému použití (Berinert 2000 IU: 5 ml, Berinert 3000 IU: 10 ml), 1 hypodermickou injekční jehlu, 1 podkožní injekční soupravu, 2 tampony s alkoholem, 1 nesterilní náplast. Vícečetné balení 5 x 2000 IU a 20 x 2000 IU. Vícečetné balení 5 x 3000 IU a 20 x 3000 IU. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení. **Držitel rozhodnutí o registraci:** CSL Behring GmbH, Emil-von-Behring-Strasse 76, 35041 Marburg, Německo. **Registrační číslo:** Berinert 2000 IU: 16/011/17-C, Berinert 3000 IU: 16/012/17-C. **Datum první registrace/ prodloužení registrace:** Berinert 2000 IU: Datum první registrace: 25. 4. 2018 / Berinert 3000 IU: Datum první registrace: 25. 4. 2018. Přípravek je vázán na lékařský předpis a není hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Úplnou informaci pro předepisování najdete v Souhrnu údajů o přípravku. Více informací se dozvíte na adrese CSL Behring s.r.o., Vyskočilova 2a/1461, 140 00 Praha 4, tel.: 241 416 441, www.cslobehring.cz.

*Všimněte si změn v textu této zkrácené informace o přípravku.

ZIP-BER-SC-v001

CZE-BRN-0015

Datum přípravy: 30. 11. 2021

Reference: 1. Aktuální verze SPC Berinert 2000/3000 IU. 2. Longhurst H et al. Prevention of Hereditary Angioedema Attacks with a Subcutaneous C1 Inhibitor. N Engl J Med. 2017;376:1131-40. 3. Maurer M, Magerl M, Ansoategui I, et al. The International WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – The 2017 revision and update. Allergy. 2018; 00:1-22. <https://doi.org/10.1111/all.13384>.

Novinky v diabetologii 2022

Milan Flekač

Diabetologické centrum VFN v Praze

Zavedení nových antidiabetik do klinické praxe v posledních dvou desetiletích zcela změnilo přístup k terapii diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu). V návaznosti na výsledky nových klinických studií jsou pravidelně významně upravována mezinárodní doporučení pro léčbu diabetu. Na poli DM 1. typu jsou hlavním přínosem nové technologie, např. tzv. chytrá inzulínová pera. V blízké budoucnosti se dočkáme inzulínů aplikovaných 1x týdně a duálních GLP-1 a GIP analog.

Klíčová slova: GLP-1 RA, GIP, SGLT2 inhibitory, srdeční selhání, chronické onemocnění ledvin, týdenní inzulín, konsenzus terapie diabetu.

News in diabetology 2022

The use of new antidiabetic drugs in clinical practice in the last two decades has completely changed the Type 2 diabetes management. Following the results of new clinical trials, international recommendations for the treatment of diabetes were regularly modified. In the field of Type 1 diabetes, new technologies have appeared, such as smart insulin pens. We can await once weekly insulins and dual GLP-1 and GIP analogues in the near future.

Key words: GLP-1 RA, GIP, SGLT2 inhibitors, heart failure, chronic kidney disease, weekly insulin, diabetes management consensus.

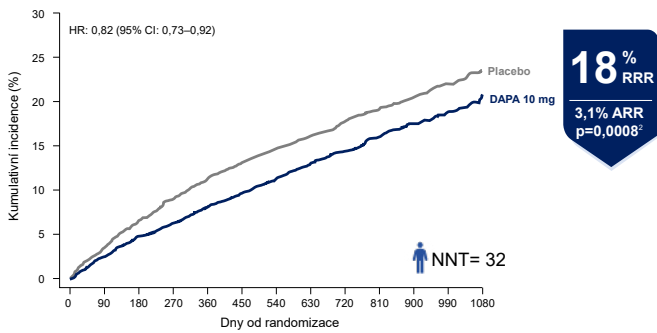
Nový konsensus ADA/EASD pro léčbu DM 2. typu v roce 2022

Ve výběru novinek v diabetologii sice nepostupují chronologicky, neboť aktualizace konsenzu k managementu DM 2. typu vydaly Americká diabetologická asociace (ADA) a Evropská asociace pro studium diabetu (EASD) tradičně na podzim, ale významem a dopadem do každodenní péče o osoby s diabetem si zaslouží místo první. Hlavní autoři jej poprvé prezentovali ve Stockholmu při příležitosti konference EASD (1). Doporučení klade důraz zejména na holistický personalizovaný přístup k pacientům s cílem zlepšení kvality života a snížení rizika vzniku a progresu komplikací diabetu. Je zdůrazňován individualizovaný přístup v nefarmakologických opatřeních, dietě a pohybové aktivitě, posílena úloha selfmanagementu pacienta a jeho aktivní zapojení do terapie diabetu.

Doporučení věnuje velkou pozornost i nefarmakologickým postupům a zdůrazňuje jako další významný pilíř léčby intenzivní fyzickou aktivitu v rozsahu cca 75 minut denně nebo alespoň třikrát týdně. Je prokázáno, že zvýšení pohybové aktivity o cca 500 kroků denně snižuje KV morbiditu i celkovou mortalitu.

Z obecného pohledu stojí farmakologická léčba na čtyřech rovnocenných pilířích. Vedle klasického managementu hyperglykemie je to léčba obezity, léčba přidružených rizikových faktorů pro KV onemocnění a použití moderní antidiabetické terapie s prokázaným kardiovaskulárním a renálním benefitem u pacientů ve vysokém či velmi vysokém KV riziku. Pozice metforminu jako antidiabetika první volby již několik let není tak pevná jako dříve. Zejména u pacientů s aterosklerotickým KV onemocněním nebo s vysokým KV rizikem (bez anamnézy, ale s přítomností více rizikových faktorů), s chronickým srdečním selháním bez ohledu na ejekční frakci levé komory nebo chronickým onemocněním ledvin, byl prokázán přínos agonistů receptoru pro glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1 RA) a inhibitorů sodíko-glukózového kotransportéru 2 (SGLT2 inhibitorů – gliflozinů) na KV a renální výsledky léčby, a to nezávisle na současném užívání metforminu, nezávisle na hodnotách glykovaného hemoglobinu (HbA1c) či individuálně stanovených glykemických cílech. Tyto třídy antidiabetik je proto doporučeno v těchto situacích považovat za terapii 1. volby, event. součást časné kombinované léčby s metforminem. Vzhledem k tomu, že většina osob s DM 2. typu trpí současně nadváhou či obezitou, je z farmakologické léčby diabetu doporučeno volit přípravky s velmi vysokou či vysokou účinností

Obr. 1. Primární cíl studie DELIVER: smrt z KV příčin nebo zhoršení srdečního selhání (hospitalizace či akutní zhoršení selhání s nutností vyšetření). Převzato z Solomon SD et al. N Engl J Med. 2022



na snížení glykemie i tělesné hmotnosti. Do kategorie s velmi vysokou účinností patří GLP-1 RA semaglutid podávaný subkutánně a GLP-1RA/GIP tirzepatid, do kategorie s vysokou účinností GLP-1 RA dulaglutid, liraglutid a perorální semaglutid, do kategorie střední účinnosti SGLT-2 inhibitory a do kategorie s neutrálním účinkem DPP-4 inhibitory a metformin. Prioritou managementu obezity je holistická péče – u pacientů s obezitou by měla být multidisciplinární a zahrnovat podporu a moderní léčbu založenou na důkazech.

Redukce hmotnosti by neměla být cestou, jak dosáhnout nižší hodnoty HbA1c, ale jak ovlivnit komplikace související s obezitou. Je prokázáno, že hmotnostní pokles o 5–10 % vede k prevenci a zmírnění dyslipidemie, nealkoholické steatohepatitidy či spánkové apnoe, více než 15% pokles vede k remisi DM, snížení kardiovaskulární mortality a vývoje srdečního selhání se zachovalou ejekční frakcí. V rámci kontroly glykemie jsou za látky s velmi vysokou účinností na její snížení považovány semaglutid (vč. perorální formy), tirzepatid a dulaglutid (ve vysoké dávce), kombinace injekčních antidiabetik GLP-1RA s inzulinem, inzulin a kombinace perorálních antidiabetik. Za látky s vysokou účinností jsou považovány SGLT2i, deriváty sulfonylurey, metformin a thiazolidindiony a za látky se střední účinností DPP-4 inhibitory.

Pohybová aktivita a mortalita: metaanalýza studií

V roce 2022 byla publikována metaanalýza 15 studií pohybové aktivity s cílem stanovit riziko mortality v závislosti na počtu denních kroků. Byly analyzovány studie, které byly zahájeny v letech 1999–2018. Celkem bylo zahrnuto 47 471 osob (68 % žen; > 70 % tvořila bělošská populace) průměrného věku 65 +/-12,4 let. Medián doby sledování činil 7,1 roku, s celkovou dobou 298 tisíc účastnických let. Ve studiích bylo hlášeno celkem 3013 úmrtí (cca 10/1000 účastnických let). Celkový medián kroků za den činil 6495 (IQR) 4273–8768). Vyšší počet kroků za den byl spojen s progresivně se snižujícím rizikem úmrtí. Oproti skupině s nejnižším počtem kroků (medián 3500) se riziko úmrtí ze všech příčin u účastníků s mediánem 5800 kroků denně snížilo o 40 % (poměr rizik [HR] 0,60; 95% interval spolehlivosti [CI] 0,51–0,71) a dále klesalo (skupina s mediánem 7800 kroků: HR 0,55; medián 10900: HR 0,47). Ve skupině účastníků ≥ 60 let se pokles rizika ustálil přibližně u hodnot 6–8 tisíc kroků denně, u účastníků < 60 let přibližně u 8–10 tisíc kroků denně. Zvýšení denní maximální rychlosti krokování v jakémkoliv 30minutovém nebo 60minutovém období bylo spojeno se sníženou úmrtností bez ohledu na úpravu denního objemu kroků. Naopak čas

strávený chůzí rychlostí ≥ 40 kroků/min a ≥ 100 kroků/min nebo rychlejší nebyl spojen s redukcí rizika.

Diabetes a srdeční selhání: studie DELIVER

SGLT2 inhibitory jako první demonstrovaly efekt na snížení makrovaskulárních komplikací u diabetiků, prioritní představení těchto dat provázely na stěžejních kongresech ovace ve stoje. Podobně překvapily, když se ukázalo, že u pacientů se srdečním selháním s redukovanou ejekční frakcí levé komory (HFREF) a pacientů s chronickým onemocněním ledvin (CKD) snižují morbiditu a mortalitu bez ohledu na přítomnost diabetu. Následně studie EMPEROR-Preserved ukázala, že jsou účinné i u pacientů s mírně sníženou (HFmEF) a zachovanou ejekční frakcí (HFpEF).

V roce 2022 byla prezentována studie DELIVER s dapagliflozinem, jejíž výsledky upevnily pozici inhibitorů SGLT-2 napříč celým spektrem srdečního selhání (3). Ve studii s empagliflozinem totiž nezahrnovala pacienty s EF LK kolem 60 % a pacienty, u kterých byl gliflozin nasazen za hospitalizace nebo krátce po propuštění, a vyřazení byli také pacienti s upravenou (HFimpEF), kteří se tak díky léčbě přesunuli z kategorie HFREF do kategorie HFmEF, nebo dokonce HFpEF. Studie DELIVER dává jasný signál, že se s léčbou po úpravě EF LK nemá přestávat, naopak nyní dapagliflozin jako v podstatě jediný lék disponuje daty pro bezpečné a účinné zahájení léčby i po úpravě EF LK. Do studie DELIVER byli zařazeni pacienti starší 40 let se srdečním selháním s již manifestní strukturální srdeční změnou (hypertrofie levé komory nebo dilatace levé síně), NYHA II–IV, s elevací natriuretických peptidů s hraniční hodnotou v závislosti na srdečním rytmu. EF LK vstupně musela dosahovat alespoň 40 %, připouštělo se ale historické snížení pod tuto hodnotu.

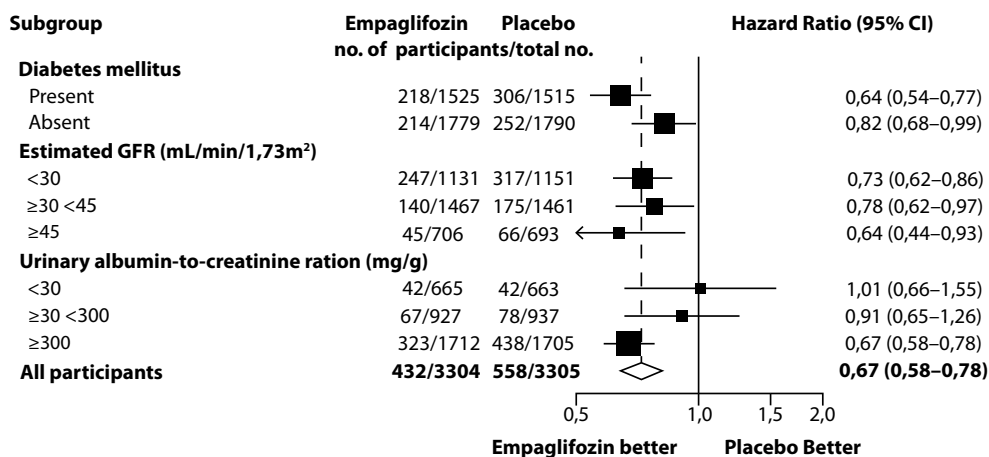
Celkem 6263 pacientů dostávalo buď dapagliflozin v dávce 10 mg denně, nebo placebo, medián sledování dosáhl 2,3 roku. Kompozitní ukazatel první příhody, zahrnující kardiovaskulární úmrtí nebo zhoršení srdečního selhání vyžadující hospitalizaci nebo akutní návštěvu zdravotnického zařízení (primární sledovaný parametr), byl signifikantně superiorní v aktivní větvi (HR 0,82; 95% CI 0,73–0,92; p = 0,0008). K zabránění jedné příhodě (NNT) bylo třeba léčit velmi uspokojivých 32 nemocných. Redukovány byly zejména příhody zhoršení srdečního selhání (HR 0,79; 95% CI 0,69–0,91; p = 0,001), snížení kardiovaskulární mortality statisticky signifikantní nebylo (HR 0,88; 95% CI 0,74–1,05; p = 0,17) (Obr. 1).

Současně se studií DELIVER byl zveřejněny prespecifikované analýzy, které zpracovaly její data v širším klinickém kontextu. Jednou z nich je sdružená analýza s daty z původní studie u pacientů s HFREF DAPA-HF. Z této souhrnné analýzy na rozdíl od izolovaných původních studií vyplývá, že podávání dapagliflozinu pacientům se srdečním selháním snižuje kardiovaskulární i celkovou mortalitu. Veškerá dostupná data ukazují, že inhibitory SGLT-2 jsou skutečně vhodné u všech pacientů se srdečním selháním, bez ohledu na EF LK, fenotyp nebo místo zahájení terapie.

Diabetes a chronické onemocnění ledvin: studie EMPA KIDNEY

Studie EMPA-KIDNEY byla prezentována v roce 2022, empagliflozin u pacientů s CKD redukoval složený ukazatel úmrtí z kardiovaskulárních příčin a progresu renálního onemocnění. Design studie EMPA-KIDNEY byl odlišný od předchozích prací. Do těchto byly zařazeny jen omezené

Obr. 2. Studie EMPA-KIDNEY. Převzato z Herrington WG. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127



skupiny nemocných, například pouze pacienti s diabetem nebo pacienti s vysokou proteinurií. EMPA-KIDNEY zahrnuje velmi heterogenní soubor osob s CKD tak, jak ho známe z běžné klinické praxe, a doplnila tím mezery v dostupných důkazech (4). Data pro použití gliflozinů v indikaci chronického onemocnění ledvin (CKD) byla dosud k dispozici jenom pro dapagliflozin ze studie DAPA-CKD a kanagliflozin ze studie CREDENCE.

Studie EMPA-KIDNEY, zahrnovala osoby s DM či bez něj a s CKD v riziku progresu. Vstupní kritéria zahrnovala eGFR v rozmezí 20–45 ml/min/1,73 m², resp. eGFR v rozmezí 45–90 ml/min/1,73 m², se současným ACR nad 200 mg/g. Randomizováno bylo celkem 6609 nemocných v průměrném věku 63,8 roku, 33,2 procenta tvořily ženy a diabetes nemělo 54,0 procenta. Průměrná výchozí eGFR byla 37,3 ml/min/1,73 m² a eGFR pod 30 ml/min/1,73 m² se týkala 34,5 procenta souboru. Medián ACR dosáhl 329 mg/g a ACR 300 mg/g nebo méně mělo 48,3 procenta osob. Primárním sledovaným parametrem byl kompozitní úmrtí z kardiovaskulárních příčin a progresu renálního onemocnění (progrese do konečného stadia onemocnění, setrvalý pokles eGFR o více než 10 ml/min/1,73 m² nebo alespoň 40% snížení oproti výchozí hodnotě a úmrtí z renálních příčin). Studie byla předčasně ukončena pro jasné dosažení superiority empagliflozinu oproti placebu, celkem do té doby proběhlo 624 událostí primárního sledovaného parametru. Medián sledování přesto dosáhl 2,0 roku, během kterých došlo k událostem primárního sledovaného parametru u 13,1 vs. 16,9 procenta pacientů (hazard ratio [HR] 0,72; 95% CI 0,64–0,82; p < 0,001). Výsledky byly konzistentní bez ohledu na přítomnost diabetu a napříč všemi podskupinami rozdělenými dle výchozí eGFR (Obr. 2).

Empagliflozin byl účinný i u pacientů s velmi nízkou mírou glomerulární filtrace, zahrnujících nemocné s eGFR až k 20 ml/min/1,73 m². Skupina s vyšším ACR ale zaznamenala určitý trend vyšší účinnosti oproti pacientům s nižším ACR. Pacienti léčení empagliflozinem byli méně často hospitalizováni z jakékoli příčiny (HR 0,86; 95% CI 0,78–0,95; p = 0,003) a statisticky významné bylo snížení rizika progresu onemocnění ledvin (HR 0,71; 95% CI 0,62–0,81) a kompozitního cíle konečného stadia selhání ledvin a úmrtí z kardiovaskulárních příčin (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,89). Kardiovaskulární a celková mortalita statisticky rozdílná nebyla, stejně jako kompozitní cíl hospitalizace pro srdeční selhání a úmrtí z kardiovaskulárních příčin.

Limitací předchozí studie DAPA-CKD bylo, že přinesla jen omezená data o působení dapagliflozinu při eGFR pod 30 ml/min/1,73 m². Důležitou

předností studie EMPA-KIDNEY naopak je, že byla naplánována tak, aby zahrnuje široce definovanou kohortu pacientů s CKD různých etiologií, a to včetně dostatečného počtu nemocných s pokročilým onemocněním, pacientů bez diabetu a pacientů s různou mírou albuminurie. Zpomalení progresu CKD do dialýzy nebo transplantace ledvin je klinicky velmi významné. Glifloziny přispívají k prodloužení období, kdy pacienti ještě fungují vlastní ledviny.

Diabetes mellitus a nová inkretinová léčba: duální receptorový agonista GLP-1 a GIP

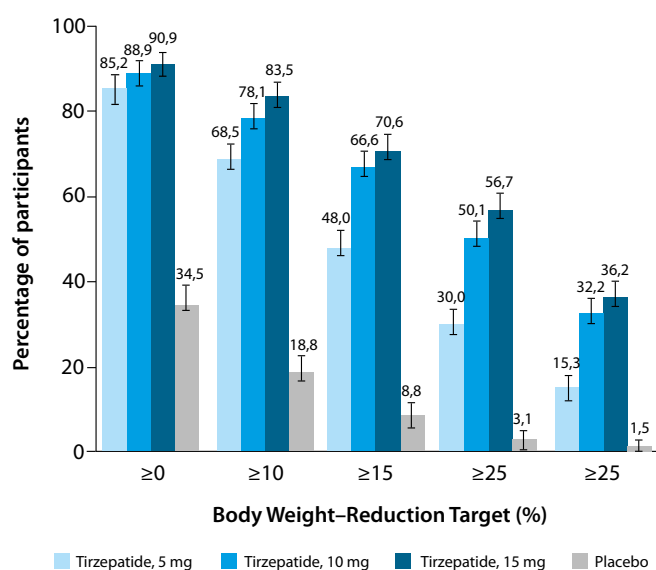
Jednou z nejočekávanějších událostí v rámci kongresu ADA v roce 2022 byla prezentace výsledků studie SURMOUNT 1, první ukončené studie obezitologického programu tirzepatidu (5). Tirzepatid je duální GLP1/GIP-receptorový agonista, který kombinuje efekty GLP1- i GIP-stimulace. Zvyšuje sekreci inzulínu, snižuje sekreci glukagonu, rovněž výrazně tlumí příjem potravy a snižuje hmotnost. Za zmínku stojí i zvýšení inzulínové senzitivity adipocytů a stimulace jejich kapacity k ukládání triglyceridů.

Jeho efektivita již byla dříve prokázána ve studiích SURPASS u pacientů s diabetes mellitus 2. typu, v nichž výrazně zlepšoval kompenzaci (s dosud největší účinností z dostupných neinzulinových antidiabetik). V tomto programu klinických studií SURPASS 1–5 byl podáván v dávkách 5–15 mg/týden u pacientů s DM 2. typu a vedl k poklesu HbA1c o 1,24–2,58 % dle DCCT a tělesné hmotnosti o 5,4–11,7 kg. Hodnoty HbA1c < 39 mmol/mol dosáhlo při jeho podávání 23–62 % pacientů s DM 2. typu, přičemž u 21–68 % došlo k poklesu tělesné hmotnosti nejméně o 10 %. Metaanalýza studií programu SURPASS potvrdila také pozitivní změny v hodnotách krevních lipidů, zejména signifikantně snížil koncentrace triglyceridů, LDL cholesterolu a VLDL cholesterolu.

Studie SURMOUNT-1 srovnávala tirzepatid a placebo u osob s nadváhou či obezitou. Do studie bylo zařazeno více než 2500 pacientů bez diabetu či s prediabetem, kteří byli randomizováni k podávání 5–10 a 15 mg 1x týdně po dobu 72 týdnů. V této studii byl průměrný BMI 38 kg/m², asi 3 % pacientů mělo anamnézu kardiovaskulárních komplikací, hmotnost pacientů po ukončení studie klesla v placebové skupině o cca 3 %, ale ve skupině léčené tirzepatidem došlo k poklesu o 15–21 % dle dávky. Ve skupině s léčbou tirzepatidem dosáhlo minimálně 5% hmotnostního úbytku 85–91 % osob, zatímco ve skupině s placebem 35 % osob. Snížení

Obr. 3. Studie SURMOUNT-1. Převzato z Jastreboff AM. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216.

Participants Who Met Weight-Reduction Targets (treatment-regimen estimand)



hmotnosti o nejméně 5 % dosáhlo po 72 týdnech léčby více než 90 % léčené populace, pokles o nejméně 25 % byl zaznamenán u 36 % pacientů (Obr. 3). Více než 95 % pacientů s prediabetem dosáhlo po podávání tirzepatidu normoglykemie. Za zmínku také stojí fakt, že studii dokončilo více než 80 % pacientů v obou větvích.

Při podávání tirzepatidu byl dokumentován pokles ALT a AST a o krevního tlaku, o 8 mm Hg systolického tlaku a 5 mm Hg diastolického tlaku. Poklesly také hladiny inzulinu, triglyceridů, LDL-C a celkového cholesterolu. Výskyt nežádoucích účinků byl při podávání tirzepatidu byl 7 % a při podávání placebo byl 2,6 %, s délkou léčby se postupně snižoval. Nežádoucí účinky tirzepatidu jsou podobné jako u GLP-1RA – nejčastěji šlo o nauzeu, zvracení, průjem nebo zácpu, které jsou častější u vyšších dávek. Další subanalýza studie SURMOUNT-1 popsala významné snížení tukové tkáně ze 46 % při zahájení léčby na 39 % po 72 týdnech, což bylo ve srovnání s placebem statisticky významné.

Nové inzulin: týdenní inzulin icodec

Léčba inzulinem je obtížná, vyžaduje časté injekce a stále nese určité stigma. Použití účinného a bezpečného inzulinu, který lze podávat jednou týdně, je obrovským pokrokem. Testování týdenního inzulinu icodec již významně pokročilo. Program studií fáze III ONWARDS zahrnuje studii u pacientů dosud inzulin-naivních srovnávající icodec proti inzulinu glarginu U100 a studii srovnávající icodec proti inzulinu degludeku (studie ONWARDS 3).

LITERATURA

- Melanie J, Davies J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 1. November 2022; 45(11):2753–2786.
- Paluch AE, et al. Daily steps and all-cause mortality: a meta-analysis of 15 international cohorts. *Lancet Public Health.* 2022;7(3):219–228.
- Solomon SD, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med.* 2022 Sep 22;387(12):1089-1098.

Obě studie byly prezentovány v roce 2022 během konference EASD. V obou případech byla prokázána noninferiorita v primárním cíli, změně HbA1c během sledování. Do studie ONWARDS 3 byli zařazeni pacienti již léčení inzulinem 1x či 2x denně a perorálními antidiabetiky, jak to bývá obvyklé v těchto studiích s neuspokojivou kompenzací glykovaného hemoglobinu (HbA1c) – s hodnotou 53–85 mmol/mol. Ve studii byly srovnány skupiny pacientů s DM 2. typu léčených buď inzulinem icodecem, nebo degludekem, studijní výsledky po 26 týdnech doložily numericky větší redukci HbA1c při léčbě icodecem oproti inzulinu degludeku, nebyl zjištěn rozdíl v počtu hypoglykemií a při léčbě inzulinem icodec nebyla zaznamenána žádná těžká hypoglykemie.

Chytrá inzulinová pera

Oproti běžným inzulinovým perům umějí navíc zobrazit a uchovávat data o čase a dávce aplikovaného inzulinu. Jak ukazují dosavadní poznatky, pouhé vybavení pacienta chytrým perem vede díky zpětné kontrole podání inzulinu ke zlepšení kompenzace glykemie, a to i u dětí. Lékařům umožňují chytrá inzulinová pera kontrolovat compliance, upravovat terapii a identifikovat náměty pro edukaci pacientů. Displej zobrazuje velikost poslední dávky a dobu od poslední aplikace. Pero uchovává data o aplikaci za poslední 3 měsíce. Výdrž baterie dosahuje 4–5 let. Data z pera v současnosti pacient převede do kompatibilní mobilní aplikace. V mobilní aplikaci nebo z cloudu je možné zobrazit dávky inzulinu a čas podání a samozřejmě naměřenou glykemií nebo data ze senzoru. V Česku se zatím jedná o chytrá pera NovoPen 6 a NovoPen Echo Plus.

Efekt používání chytrých per na kompenzaci glykemie u pacientů s diabetem 2. typu hodnotila 12týdenní randomizovaná studie. Ukázala snížení hladiny glykovaného hemoglobinu (HbA1c), a to nezávisle na využívání alarmů. Adherenci k podávání dávek bazálního inzulinu v každodenní praxi s využitím pera NovoPen 6 hodnotila švédská studie zahrnující 32 diabetiků 1. typu. Během 2 týdnů vynechalo 1 dávku bazálního inzulinu 17,7 % pacientů, 2 dávky 3,6 % a > 2 dávky 0,6 % pacientů.

Studie provedená u pacientů s DM 1. typu sledovaných nejméně 180 dnů dokumentovala, že samotné pero vede k poklesu počtu vynechaných bolusových dávek. To bylo spojeno s významným prodloužením času stráveného v cílovém rozmezí glykemie (3,9–10,0 mmol/l) o 1,9 hodiny spolu se zkrácením času stráveného v hyperglykemii o 1,8 hodiny a v hypoglykemii (< 3,0 mmol/l) (7).

Aplikace inzulinu pomocí chytrých per je stejná jako u jiných inzulinových per. Jejich využití je vhodné u pacientů s mobilním telefonem s technologií NFC. Pacienti si dnes může vybrat bezplatnou aplikaci Diasend, MySugar nebo Freestyle LibreLink.

- Herrington WG, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2023 Jan 12;388(2):117-127.
- Jastreboff AM, et al. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med.* 2022 Jul 21;387(3):205-216.
- Bajaj HS, et al. Switching to Once-Weekly Insulin Icodec Versus Once-Daily Insulin Glargine U100 in Type 2 Diabetes Inadequately Controlled on Daily Basal Insulin: A Phase 2 Randomized Controlled Trial. *Diabetes Care.* 2021 Jul;44(7):1586-1594. doi: 10.2337/dc20-2877.
- Ekberg NR, et al. Smart pen exposes missed basal insulin injections and reveals the impact on glycemic control in adults with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2022 Jul 1.

Vnitřní lékařství

Ročník 69, 2023, číslo 4

Předseda redakční rady:

prof. MUDr. Miroslav Souček, CSc.

Výkonní šéfredaktoři:

prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. David Karásek, Ph.D.

Užší redakční rada:

prof. MUDr. David Karásek, Ph.D., MUDr. Zdeněk Monhart, Ph.D.,
MUDr. Hana Šarapatková, Ph.D., MUDr. Jan Škrha jr., Ph.D.,
prof. MUDr. Hana Rosolová, DrSc., prof. MUDr. Jan Václavík, Ph.D.,
prof. MUDr. Michal Vrablík, Ph.D.

Širší redakční rada:

prof. MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM, prof. MUDr. Andrej Dukát, CSc.,
prof. MUDr. Pavel Horák, CSc., prof. MUDr. Petr Husa, CSc., doc. MUDr. Peter Jackuliak, PhD., MPH,
doc. MUDr. Soňa Kiňová, CSc., prof. MUDr. Milan Kolář, Ph.D.,
prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA, prof. MUDr. Michal Kršek, CSc.,
MUDr. Jana Lacinová, prof. MUDr. Ivica Lazúrová, DrSc, FRCP,
prof. MUDr. Marián Mokáč, DrSc, FRCP, MUDr. Barbora Nussbaumerová, Ph.D.,
MUDr. Jindřich Olšovský, Ph.D., prof. MUDr. Juraj Payer, CSc., prof. MUDr. Ivan Rychlík, CSc., FASN, FERA,
prof. MUDr. Vladimír Soška, CSc., prof. MUDr. Jindřich Špinar, CSc.,
prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA, prof. MUDr. Eva Topinková, CSc.,
doc. MUDr. Ondřej Urban, Ph.D., prof. MUDr. Jiří Vítovec, CSc., prof. MUDr. Jiří Widimský jr., CSc.



Vydavatel:

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně, o.s.
Sokolská 490/31, 120 26 Praha, IČ 00444359

Adresa redakce:

SOLENE, s.r.o., Lazecká 297.51, 77900 Olomouc
tel: +420 582 397 407, www.solen.cz

Redaktorka:

Mgr. Kateřina Dostálová, dostalova@solen.cz
tel: +420 725 003 510

Grafická úprava a sazba:

DTP SOLENE, Michal Bajnok, bajnok@solen.cz

Obchodní oddělení:

Mgr. Martin Jiša, jisa@solen.cz,
Charlese de Gaulla 3, 160 00 Praha 6
tel: +420 734 567 855

**Vydavatel nese odpovědnost za údaje
a názory autorů jednotlivých článků či inzerátů.**

**Reprodukce obsahu je povolena pouze
s přímým souhlasem redakce.**

**Redakce si vyhrazuje právo příspěvky krátit
či stylisticky upravovat.**

Na otištění rukopisu není právní nárok.

Předplatné v ČR:

Cena předplatného (8 čísel) včetně supplement na rok 2023
je 1 600 Kč.
Časopis můžete objednat na www.solen.cz,
e-mailem: predplatne@solen.cz,
telefonem: +420 734 254 064

Předplatné v SR:

Cena předplatného (vč. poštovného a balného) na rok 2023 je 64 €.
Mediaprint-Kapa Pressegrasso, a. s., oddelenie inej formy predaja
Stará Vajnorská 9, P.O. BOX 183, 830 00 Bratislava 3
Infolinka: 0800 188 826,
e-mail: predplatne@abompkapa.sk, www.ipredplatne.sk

Registrace MK ČR pod číslem E 1202

ISSN 0042-773X (print), ISSN 1801-7592 (on-line)

Citační zkratka: Vnitř Lék.

Časopis je indexován v:

EMBASE: Excerpta Medica, SCOPUS, MEDLINE, Index Medicus,
Bibliographia medica Českoslovacica, Bibliographia medica Slovaca,
Index Copernicus International, Chemical Abstracts, INIS Atomindex



TRIPLIXAM®

perindopril arginin | indapamid | amlodipin

Zkrácená informace o přípravku TRIPLIXAM®: SLOŽENÍ*: Triplixam 5 mg/1,25 mg/5 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 5 mg/1,25 mg/10 mg obsahuje 5 mg perindopril-argininu/1,25 mg indapamidu/10 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/5 mg amlodipinu; Triplixam 10 mg/2,5 mg/10 mg obsahuje 10 mg perindopril-argininu/2,5 mg indapamidu/10 mg amlodipinu. **INDIKACE***: Substituční terapie pro léčbu esenciální hypertenze u pacientů, kteří již dobře odpovídají na léčbu kombinací perindopril/indapamid a amlodipinu, podáványmi současně v téže dávce. **DAVKOVÁNÍ A PODÁVÁNÍ***: Jedna tableta denně, nejlépe ráno a před jídlem. Fixní kombinace není vhodná pro iniciační léčbu. Je-li nutná změna dávkování, dávka jednotlivých složek by měla být titrována samostatně. **Pediatrická populace**: přípravek by se neměl podávat. **KONTRAINDIKACE***: Dialyzovaní pacienti. Pacienti s neléčeným dekompenzovaným srdečním selháním. Závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} < 30 ml/min). Středně závažná porucha funkce ledvin (Cl_{cr} 30-60 ml/min) pro Triplixam 10 mg/2,5 mg/5 mg a 10 mg/2,5 mg/10 mg. Hypersenzitivita na léčivé látky, jiné sulfonamidy, deriváty dihydropyridinu, jakýkoli jiný inhibitor ACE nebo na kteroukoli pomocnou látku. Anamnéza angioneurotického edému (Quinckeho edému) souvisejícího s předchozí terapií inhibitory ACE (viz bod Upozornění). Dědičný/idiopatický angioedém. Druhý a třetí trimestr těhotenství (viz body Upozornění a Těhotenství a kojení). Hepatální encefalopatie. Závažná porucha funkce jater. Hypokalemie. Závažná hypertenze. Sok, včetně kardiogenního šoku. Obstrukce výtokového traktu levé komory (např. vysoký stupeň stenózy aorty). Hemodynamicky nestabilní srdeční selhání po akutním infarktu myokardu. Současné užívání přípravku Triplixam s přípravky obsahujícími aliskiren u pacientů s diabetem mellitem nebo poruchou funkce ledvin (GRF < 60 ml/min/1,73 m²) (viz bod Interakce). Současné užívání se sacubitril/valsartanem, přípravek Triplixam nesmí být nasazen dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu** (viz body Upozornění a Interakce). Mimosměrná léčba vedoucí ke kontaktu krve se záporně nabitým povrchem (viz Interakce). Signifikantní bilaterální stenóza renální arterie nebo stenóza renální arterie u jedné fungující ledviny (viz Upozornění). **UPOZORNĚNÍ***: **Zvláštní upozornění**: **Dvojnásobná blokáda systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS)**: dvojnásobná blokáda RAAS pomocí kombinovaného užívání inhibitorů ACE, blokádů receptorů pro angiotenzin II nebo aliskirenu se nedoporučuje. Inhibitory ACE a blokátory receptorů pro angiotenzin II nemají být používány současně u pacientů s diabetickou nefropatií. **Neutropenie/agranulocytóza/trombocytopenie/anémie**: postupujte opatrně v případě kolagenového vaskulárního onemocnění, imunosupresivní léčby, léčby allopurinolem nebo prokainamidem, nebo kombinace těchto komplikujících faktorů, zvláště při existující poruše funkce ledvin. Monitorování počtu leukocytů. **Renovaskulární hypertenze**: pokud jsou pacienti s bilaterální stenózou renální arterie nebo stenózou renální arterie u jedné fungující ledviny léčeni inhibitory ACE, je zvýšené riziko závažné hypertenze a renálního selhání. Léčba diuretiky může být přispívající faktor. Ztráta renálních funkcí se může projevit pouze minimální změnou sérového kreatininu u pacientů s unilaterální stenózou renální arterie. **Hypersenzitivita/angioedém, intestinální angioedém**: přerušte léčbu a sledujte pacienta až do úplného vymizení příznaků. Angioedém spojený s otokem hrtanu může být smrtelný. Současné užívání perindoprilu a sakubitril/valsartanu je kontraindikováno z důvodu zvýšeného rizika vzniku angioedému. Léčbu sakubitril/valsartanem nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce perindoprilu. Pokud je léčba sakubitril/valsartanem ukončena, léčbu nelze zahájit dříve než 36 hodin po poslední dávce sakubitril/valsartanu. Současné užívání inhibitorů ACE s racekadotrilem, mTOR inhibitory (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin) může vést ke zvýšenému riziku angioedému (např. otok dýchacích cest nebo jazyka spolu s poruchou dýchání nebo bez poruchy dýchání) (viz bod Interakce). U pacientů, kteří již užívají inhibitor ACE, je třeba opatrnosti při počátečním podání racekadotrilu, mTOR inhibitorů (např. sirolimus, everolimus, temsirolimus) a gliptiny (např. linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin**). **Anafylaktoidní reakce během desenzibilizace**: postupujte opatrně u alergických pacientů léčených desenzibilizací a nepoužívejte v případě imunoterapie jemně blankyřidly. Alespoň 24 hodin před desenzibilizací dočasně vsadte inhibitor ACE. **Anafylaktoidní reakce během LDL-aférezí**: před každou aférezou dočasně vsadte inhibitor ACE. **Hemodialyzovaní pacienti**: zvažte použití jiného typu dialyzátu než jinou skupinu antihypertenziv. **Primární hyperaldosteronismus**: Pacienti s primárním hyperaldosteronismem obvykle neodpovídají na antihypertenzivní léčbu působící přes inhibici systému renin-angiotenzin. Proto se užívání tohoto přípravku nedoporučuje. **Těhotenství**: nezačíná užívání během těhotenství, v případě potřeby zastavte léčbu a zahájte vhodnou alternativní léčbu. **Hepatální encefalopatie, která může vyvolat jatrní kóma**: ukončit léčbu. **Fotosenzitivita**: ukončit léčbu. **Opatření pro použití**: **Renální funkce**: U některých hyperteniků s existujícími zjevnými renálními lézemi, u nichž renální krevní testy ukazují funkční renální insuficienci, by měla být léčba ukončena a je možno ji znovu zahájit v nízké dávce nebo pouze s jednou složkou. Monitorujte draslík a kreatinin, a to po dvou týdnech léčby a dále každé dva měsíce během období stabilní léčby. V případě bilaterální stenózy renální arterie nebo jedné fungující ledviny: nedoporučuje se. Riziko arteriální hypertenze a/nebo renální insuficience (v případech srdeční insuficience, deplece vody a elektrolytů, u pacientů s nízkým krevním tlakem, stenózou renální arterie, městnavým srdečním selháním nebo cirhózou s edémy a ascitem): zahajte léčbu dávkami nižší dávce a postupně je zvyšujte. **Hypotenze a deplece vody a sodíku**: riziko náhlé hypertenze v přítomnosti preexistující deplece sodíku (zejména, je-li přítomna stenóza renální arterie): sledujte hladinu elektrolytů v plazmě, obnovte objem krve a krevní tlak, znovu zahajte léčbu nižším snížením dávce nebo pouze jednou složkou přípravku. **Hladina sodíku**: kontrolovat častěji u starších a cirhotických pacientů. Jakákoliv diuretická léčba může vyvolat hyponatremii, někdy s velice závažnými následky. Hyponatremie s hypovolemii mohou způsobit dehydrataci a ortostatickou hypotenzi. Současná ztráta chloridových iontů může vést k sekundárně kompenzační metabolické alkalóze: vyskytí se a stupeň tohoto jevu je malý. **Hladina draslíku**: hyperkalemie: kontrolovat plazmatickou hladinu draslíku v případě renální insuficience, zhoršení funkce ledvin, vyššího věku (> 70 let), diabetu mellitus, přidružené komplikace, zejména dehydratace, akutní srdeční dekompenzace, metabolické acidozy a současné užívání kalium-šetřících diuretik, doplňků draslíku nebo doplňků soli obsahujících draslík nebo jiných léků spojených se zvyšováním hladiny draslíku v séru a zejména antagonistů aldosteronu nebo blokádů receptorů angiotenzinu**. U pacientů užívajících ACE inhibitory mají být proto kalium šetřící diuretika a blokátory receptorů angiotenzinu užívány opatrně a má být kontrolována hladina draslíku v séru a funkce ledvin. **Hypokalemie**: Hypokalemie může způsobit svalové poruchy, zejména v souvislosti se závažnou hypokalemii, byly hlášeny případy rhabdomyolýzy; vysoké riziko u starších a/nebo podvyživených osob, cirhotických pacientů s edémem a ascitem, koronárních pacientů, u pacientů se selháním ledvin nebo srdečním selháním, dlouhým intervalem QT: sledovat plazmatickou hladinu draslíku. Může napomoci rozvoji torsades de pointes, které mohou být fatální. Hypokalemie zjištěná v souvislosti s nízkou koncentrací hořčičky v séru může být na léčbu neodpovídající, pokud není korigován sérový hořčík**. **Hladina vápníku**: hyperkalemie: před vyšetřením funkce příštítných tělísek ukončete léčbu. **Hladina hořčičky**: bylo prokázáno, že thiazidy a podobná diuretika včetně indapamidu zvyšují vylučování hořčičky močí, což může mít za následek hypomagnezémii**. **Renovaskulární hypertenze**: v případě stenózy renální arterie: zahajte léčbu v nemocnici v nízké dávce; sledujte funkci ledvin a hladinu draslíku. **Suchý kašel**. **Ateroskleróza**: u pacientů s ischemickou chorobou srdeční nebo cerebrovaskulární ischemií zahajte léčbu nízkou dávkou. **Hypertenzní krize**. **Srdeční selhání/těžká srdeční insuficience**: v případě srdečního selhání postupujte opatrně. Těžká srdeční nedostatečnost (stupeň IV): zahajte léčbu nižšími iniciačními dávkami pod lékařským dohledem. **Stenóza aortální nebo mitrální chlopně/hypertroftická kardiomyopatie**: v případě obstrukce průtoku krve levou komorou postupujte opatrně. **Diabetici**: V případě inzulín-dependenčního diabetu mellitus zahajte léčbu iniciačními nižšími dávkami pod lékařským dohledem; během prvního měsíce a/nebo v případě hypokalemie sledujte hladinu glukózy v krvi. **Černoši**: vyšší incidence angioedému a zjevně menší účinnost při snižování krevního tlaku ve srovnání s jinými rasami. **Operace/anestezie**: přerušte léčbu jeden den před operací. **Porucha funkce jater**: mírná až středně závažná: postupujte opatrně. Podání inhibitorů ACE mělo vzácné souvislost se syndromem počínajícím cholestatickou žloutenkou a progresujícím až v náhlu hepatickou nekrózou a (někdy) úmrtí. V případě žloutenky nebo výrazného zvýšení jaterních enzymů ukončete léčbu. **Kyselina močová**: hyperurikemie: zvýšená tendence k zachvatům dny. **Starší pacienti**: před zahájením léčby vyšetřte renální funkci a hladiny draslíku. Dávku zvyšovat opatrně. **Hladina sodíku**: v podstatě bez sodíku. **Choroidální efuze, akutní myopie a sekundární glaukom s uzavřeným úhlem**: Sulfonamidy nebo deriváty sulfonamidů mohou způsobit idiosyncratickou reakci vedoucí k choroidální efuzi s defektem zorného pole, přechodné myopii a akutnímu glaukomu s uzavřeným úhlem. Příznaky zahrnují náhlý pokles zrakové ostrosti nebo bolesti oka a obvykle se objevují během hodiny až týdnu po zahájení léčby. Neléčený akutní glaukom s uzavřeným úhlem může vést k trvalé ztrátě zraku. Primární léčba spočívá v co nejrychlejší výsazení léčiva. Pokud se nitrooční tlak nepodaří dostat pod kontrolu, je třeba zvážit rychlou medikamentózní nebo chirurgickou léčbu. Rizikové faktory pro rozvoj akutního glaukomu s uzavřeným úhlem mohou zahrnovat alergii na sulfonamidy nebo peniciliny v anamnéze. **Sportovci**: tento léčivý přípravek obsahuje léčivou látku, která může vyvolat pozitivitu dopingových testů. **INTERAKCE***: **Kontraindikován**: Aliskiren u diabetických pacientů nebo pacientů s poruchou funkce ledvin. Mimosměrná léčba. **Mimosměrná léčba**: sirolimus, everolimus, temsirolimus, gliptiny (linagliptin, saxagliptin, sitagliptin, vildagliptin), léky vyvolávající „Torsades de pointes“, amfetolín (soli), glukokortikoidy (systémové přední), tetrakosaktid, stimulant lávativa, srdeční glykosidy (hypokalemie a/nebo hypomagnezemie zvyšuje toxicité účinky digoxinu), digoxin, digoxin, digoxin nebo warfarin, takrolimus, cyclosporin, simvastatin. **Léky vyvolávající hyperkalemii****: aliskiren, soli draslíku, draslík šetřící diuretika (např. spironolaktón, triamteren nebo amilorid), inhibitory ACE, antagonisté receptorů pro angiotenzin II, NSAID, hepariny, imunosupresiva jako cyclosporin nebo takrolimus, trimethoprim a kotrimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol). Proto není kombinace přípravku Triplixam s výše zmíněnými přípravky doporučena. Pokud je současné podávání indikováno, je třeba je podávat s opatrností a s pravidelnými kontrolami hladin draslíku v séru. **TĚHOTENSTVÍ A KOJENÍ***: Kontraindikován během druhého a třetího trimestru těhotenství. Nedoporučuje se během prvního trimestru těhotenství a při kojení. **FERTILITA***: Reverzibilní biochemické změny na hlavové části spermatozoi u některých pacientů léčených blokátory kalciového kanálu. **SCHOPNOST ŘÍDIT A OBSLUHOVAT STROJE***: Může být narušena v důsledku nízkého krevního tlaku, který se může vyskytnout u některých pacientů, zejména na začátku léčby. **NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY***: **Velmi časté**: otoky. **Časté**: závratě, bolest hlavy, parestezie, vertigo, somnolence, dyspnoe, zhoršení zraku, tinitus, palpitace, zrudnutí, hypotenze (a účinky spojené s hypotenzí), kašel, dušnost, bolest břicha, zácpa, průjem, dyspepsie, nauzea, zvracení, změny ve vyprazdňování střeva, pruritus, vyrážka, makulopapulární vyrážka, svalové křeče, otok kotníku, astenie, únava, hypokalemie**. **Méně časté**: rinítida, eozinofilie, hypersenzitivita, hypoglykemie, hyperkalemie vratná po přerušení léčby, hyponatremie, insomnie, změny nálad (včetně úzkosti), deprese, poruchy spánku, hypostezie, třes, synkopa, diplopie, tachykardie, arytmie (včetně bradykardie, ventrikulární tachykardie a fibrilace síní), vaskulitida, bronchospasmus, sucho v ústech, kopřivka, angioedém, alopecie, purpura, změna zbarvení kůže, hyperhidróza, exantém, fotosenzitivní reakce, pemfigoid, artralgie, myalgie, bolest v zádech, poruchy močení, noční močení, polakisurie, renální selhání, erektilní dysfunkce, gynaecomastie, bolest, bolest na hrudi, nevolnost, periferní edém, horečka, zvýšená tělesná hmotnost, snížená tělesná hmotnost, zvýšení sérové hladiny urey, zvýšení sérové hladiny kreatininu, pád. **Vzácné**: stav zmatenosti, zvýšení sérové hladiny bilirubinu, zvýšení hladiny jaterních enzymů, zhoršení psoriázy, syndrom nepřiměřené sekrece anti-diuretického hormonu (SIADH)**; hypochloremie**, hypomagnezemie**, zčervenání**, anurie/oligurie**, akutní renální selhání**. **Velmi vzácné**: agranulocytóza, aplastická anémie, pancytopenie, leukopenie, neutropenie, hemolytická anémie, trombocytopenie, hyperglykemie, hyperkalemie, hypertonie, periferní neuropatie, cévní mozková příhoda, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů, angina pectoris, infarkt myokardu, možná sekundárně k nadměrné hypotenzii u vysoce rizikových pacientů; eozinofilní pneumonie, gingivální hyperplazie, pankreatitida, gastritida, hepatitida, žloutenka, abnormální hepatální funkce, erythema multiforme, Stevens-Johnsonův syndrom, exfoliativní dermatitida, toxická epidermální nekrolýza, Quinckeho edém, snížení hemoglobinu a hematokritu. **Není známo**: Deplece draslíku s hypokalemii, u určitých rizikových populací zvláště závažná, extrapyramidové poruchy (extrapyramidový syndrom), akutní glaukom s uzavřeným úhlem, choroidální efuze, myopie, rozmanité vidění, torsades de pointes (potenciálně fatální), možný rozvoj hepatální encefalopatie v případě jaterní insuficience, svalová slabost, rhabdomyolýza, možnost zhoršení stávajícího systémového lupus erythematosus, EKG: prodloužený interval QT, zvýšená hladina glukózy v krvi, zvýšená hladina kyseliny močové v krvi, Raynaudův fenomén. **PŘEDÁVKOVÁNÍ***: Nekardiogenní plnicí edém byl vzácně hlášen v důsledku předávkování amlodipinem, nástup se může projevit až opožděně (24–48 hodin po požití) a může vyžadovat ventilací podporu. Včasná resuscitační opatření (včetně hypervolemie) k udržení perfuze a srdečního výdeje mohou být spouštějící faktory**. **VLASTNOSTI***: Perindopril je inhibitor angiotenzin-konvertujícího enzymu (inhibitor ACE), který konvertuje angiotenzin I na vazokonstriktor angiotenzin II. Indapamid je derivát sulfonamidů s indolovým kruhem, farmakologicky příbuzný thiazidovým diuretiky. Amlodipin je inhibitorem transportu kalciových iontů (blokátory pomalých kanálů nebo antagonistů kalciových iontů), který inhibuje transmembránový transport kalciových iontů do srdečních buněk a buněk hladké svalstva cévních stěn. **BALení***: 30 a 90 tablet. Uchovávaní: nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávaní. Doba použitelnosti: 3 roky. Doba použitelnosti po prvním otevření je 30 dní. Držitel rozhodnutí o registraci: Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francie. Registrační čísla: 58/100/14-C, 58/101/14-C, 58/102/14-C, 58/103/14-C. Datum poslední revize textu: 5. 7. 2022. Před předepsáním přípravku si přečtěte Souhrn údajů o přípravku. Přípravek je k dispozici v lékárnách. Přípravek je na lékařský předpis. Přípravek je částečně hrazen z veřejného zdravotního pojištění, viz Seznam cen a úhrad léčivých přípravků: <https://www.sukl.cz/sukl/seznam-levic-a-pzlu-hrazenych-ze-zdrav-pojisteni>. Další informace na adrese: Servier s.r.o., Na Florenci 2116/15, 110 00 Praha 1, tel: 222 118 111, www.servier.cz

* pro úplnou informaci si prosím přečtěte celý Souhrn údajů o přípravku

** všimněte si prosím změn v informaci o léčivém přípravku Triplixam

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginin / indapamid / amlodipin



**NEČEKEJTE,
AŽ BUDE PŘÍLIŠ POZDĚ**

Vnitřní lékařství

E-4

2023
ROČNÍK 69



E-VERZE

DOPLŇUJÍCÍ
TIŠTĚNÝ ČASOPIS

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY

Osteoporóza u dospělých osob v klinické praxi (1):
diagnostika a diferenciální diagnostika

KAZUISTIKY

Dočasná oběhová nestabilita způsobená TIPS

Komplikácie po podaní mRNA vakcíny proti COVID-19 –
kazuistika a krátky prehľad

ČASOPIS ČESKÉ INTERNISTICKÉ SPOLEČNOSTI A SLOVENSKEJ INTERNISTICKEJ SPOLEČNOSTI

Indexováno v: EMBASE/Excerpta Medica | SCOPUS |
MEDLINE | Index Medicus | Bibliographia medica Českoslovača |
Bibliographia medica Slovaca | Index Copernicus International |
Chemical Abstracts | INIS Atomindex



ČESKÁ
INTERNISTICKÁ
SPOLEČNOST



Česká internistická společnost ČLS JEP

děkuje níže uvedeným společnostem za spolupráci v roce 2023

AMGEN[®]

AstraZeneca 

 **Bayer**

 **Boehringer
Ingelheim**

Dr.Max⁺

 **KRKA**

 **VIATRIS**[™]

 **NOVARTIS**

 **Pfizer**

 **PRO.MED.CS**
Praha a. s.

 **Roche**

sanofi

SERVIER 
moved by you

ZENTIVA

Obsah

PŘEHLEDOVÉ ČLÁNKY / REVIEW ARTICLES

Osteoporóza u dospělých osob v klinické praxi (1): diagnostika a diferenciální diagnostika

Osteoporosis in adults in clinical practice (1): diagnosis and differential diagnosis

Vít Zikán - - - - - E4

KAZUISTIKY / CASE REPORTS

Dočasná oběhová nestabilita způsobená TIPS

Transient hemodynamic instability caused by TIPS

David Schneider, Vladimír Kojecský - - - - - E16

Komplikácie po podaní mRNA vakcíny proti COVID-19 – kazuistika a krátky prehľad

Complications after administration of mRNA vaccine against COVID-19 – case report and short review

Ivan Varga, Peter Michalka, Jana Poláková Mištinová - - - - - E20

Osteoporóza u dospělých osob v klinické praxi (1): diagnostika a diferenciální diagnostika

Vít Zikán

Osteocentrum, 3. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí, která má za následek zvýšené riziko zlomenin. Zlomeniny jsou spojeny s vážnými klinickými následky, včetně bolesti, invalidity, ztráty soběstačnosti a předčasného úmrtí, stejně jako vysokých nákladů na zdravotní péči. Včasná identifikace a intervence u pacientů s vysokým rizikem zlomeniny je nutná ke snížení zátěže v důsledku zlomenin. Po identifikaci pacienta s vysokým rizikem zlomeniny by mělo následovat vyhodnocení faktorů přispívajících k nízké denzitě kostního minerálu (BMD) a špatné kvalitě kosti, pádům a zlomeninám. Osteologické vyšetření zahrnuje hodnocení BMD pomocí dvouenergiové rentgenové denzitometrie, anamnézu a fyzikální vyšetření zaměřené na osteoporózu, laboratorní vyšetření a případně další zobrazovací metody. Mohou se objevit i jiná metabolická nebo nádorová onemocnění skeletu než osteoporóza, která vyžadují jiné typy léčby. V tomto přehledu jsou shrnuty základní postupy diagnostiky a diferenciální diagnostiky osteoporózy, které jsou nezbytné před zahájením léčby.

Klíčová slova: diagnostika, diferenciální diagnostika, osteoporóza, zlomeniny.

Osteoporosis in adults in clinical practice (1): diagnosis and differential diagnosis

Osteoporosis is a systemic metabolic disease of the skeleton characterized by low bone strength that results in an increased risk of fracture. Fractures are associated with serious clinical consequences, including pain, disability, loss of independence, and death, as well as high healthcare costs. Early identification and intervention with patients at high risk for fracture is needed to reduce the burden of osteoporotic fractures. The identification of a patient at high risk of fracture should be followed by evaluation for factors contributing to low bone mineral density (BMD) and/or low bone quality, falls, and fractures. Components of the osteological evaluation include an assessment of BMD by dual-energy X-ray absorptiometry, osteoporosis-directed medical history and physical exam, laboratory studies, and possibly skeletal imaging. Disorders other than osteoporosis, requiring other types of treatment, may be found. This overview summarizes the basic procedures for the diagnosis and differential diagnosis of osteoporosis, which are necessary before starting treatment.

Key words: diagnosis, differential diagnosis, fractures, osteoporosis.

Úvod

Osteoporóza je systémové metabolické onemocnění skeletu charakterizované sníženou pevností kostí a zvýšeným rizikem zlomenin. Porucha mechanické odolnosti kosti vzniká v důsledku úbytku kostní hmoty a/nebo zhoršení její kvality (1). Jde o závažné, chronické a progresivní metabolické onemocnění skeletu. Zlomeniny obratlů, zlomeniny kyčle a zlomeniny proximálního humeru a distálního úseku předloktí jsou společně považovány za hlavní osteoporotické zlome-

niny. Bylo prokázáno, že jsou spojeny se zvýšeným rizikem následných zlomenin, se sníženou kvalitou života, invaliditou a zvýšenou mortalitou (2–4). Průměrné celoživotní riziko 50leté osoby utrpět jednu z hlavních osteoporotických zlomenin je odhadováno na téměř 50 % u žen a na 22 % u mužů (5). Obecně se osteoporotické zlomeniny mohou vyskytovat i na mnoha jiných anatomických místech, jako je pánev, tibie nebo žebra (6). Předpokládá se, že mezi lety 2010 a 2040 se počet osob s vysokým rizikem zlomenin celosvětově zdvojnásobí

(7). V Evropské unii, ve Spojeném království a Švýcarsku (země EU 27 + 2) se odhaduje, že do roku 2034 bude postiženo zlomeninami více než 5,3 milionu osob, což je nárůst o 1,06 milionů (24,8 %) od roku 2019 (8). Podle diagnostických kritérií Světové zdravotnické organizace pro osteoporózu na základě měření BMD bylo v roce 2019 v České republice přibližně 572 000 osob s osteoporózou, z nichž přibližně 80 % tvořily ženy (9). Prevalence osteoporózy v celkové populaci ČR činila 5,0 %, což je srovnatelné s průměrem EU 27 + 2 (5,6 %). Očekává se, že současný rostoucí trend stárnoucí populace bude v příštích letech pokračovat a bude tedy doprovázen i rostoucí zátěží zlomeninami (8). Incidence zlomenin v roce 2019 se v ČR odhadovala na 91 000, což odpovídá 250 zlomeninám denně. Očekává se, že roční počet osteoporotických zlomenin v ČR vzroste v roce 2034 o 32 000 na 123 000 (9). Osteoporóza má řadu příčin a s její manifestací se setkávají prakticky všechny medicínské odbornosti. Protože osteoporóza je dlouhou dobu asymptomatická, začíná péče o pacienty již u lékařů, kteří zajišťují primární prevenci. Včasná identifikace a intervence u pacientů s vysokým rizikem zlomeniny je klíčová pro snížení zátěže osteoporotickými zlomeninami. Management pacienta s denzitometrickou diagnózou osteoporózy nebo nízké kostní hmoty (osteopenie) a nízkotraumatické zlomeniny zahrnuje posouzení sekundárních příčin fragility skeletu, posouzení pravděpodobnosti prodělat v dalších 10 letech zlomeninu, rozhodnutí o zahájení léčby a identifikaci všech relevantních klinických faktorů, které mohou ovlivnit jeho léčbu (10). Vzhledem k rozsahu problematiky je nezbytné, aby management osteoporózy zajišťovali lékaři různých specializací ve spolupráci s klinickými osteology. Článek (I) shrnuje základní postupy diagnostiky a diferenciální diagnostiky osteoporózy, které jsou nezbytné před zahájením léčby.

Klasifikace osteoporózy

Osteoporózu klasifikujeme jako primární a sekundární. Zvláštní jednotky představují stavy s lokálním úbytkem kostní hmoty.

Primární osteoporóza

Mezi primární osteoporózu patří *idiopatická osteoporóza* (IOP) u mladých dospělých osob a *involuční osteoporóza* (11). Diagnóza IOP je stanovena *per exclusionem* až po vyloučení známých sekundárních nebo genetických příčin osteoporózy (12). Zlomeniny mohou být opakované, častěji byly dokumentovány zlomeniny obratlů. Nízkou BMD u konstitučně štíhlých osob, ale bez prevalentních zlomenin nelze automaticky považovat za IOP, jelikož samotná nízká BMD může být důsledkem nedosažené vrcholové kostní hmoty u jinak zdravých osob a souvisí s genetickou predispozicí a životosprávou nebo nemocemi během vývoje skeletu. U mužů byla dokumentována nižší tělesná hmotnost a snížená BMD v oblasti bederní páteře a také tenčí kortikální kost v oblasti dlouhých kostí. Zlomeniny obratlů, které jsou běžné u mužské IOP, byly spojeny se zvýšenou kortikální porozitou v oblasti lopaty kosti kyčelní. Nízká kostní novotvorba u mužů byla asociována s nízkými cirkulujícími hladinami IGF-1 a volného estradiolu a vyššími koncentracemi SHBG. U mužů byla dokumentována i genetická predispozice (byly zjištěny např. polymorfismy genu pro LRP5) a může se uplatnit i nízká vrcholová kostní hmota. Kostní biopsie z lopaty kosti

kyčelní u premenopauzálních žen s IOP dokumentovaly nedostatečnou kostní novotvorbu a významně tenčí kortikální kost i kostní trámce. Nízká kostní novotvorba asociovala s vyššími cirkulujícími koncentracemi IGF-1 a tedy s možnou rezistencí osteoblastů na IGF 1 (13). Byl dokumentován také zvýšený kostní obrat a snížené sérové koncentrace volného estradiolu. *Involuční osteoporóza* je spojována se stárnutím a vzniká v důsledku zhoršování kvality kosti, kdy s věkem klesá osteoblastická kostní novotvorba a přidávají se faktory, které zvyšují kostní resorpci (např. úbytek svalové hmoty a nedostatek vitamínu D). Mezi typické zlomeniny u žen nad 65 let věku a u mužů nad 70 let patří neobratlové zlomeniny, které tvoří 80 % všech zlomenin (11).

Sekundární osteoporóza

Sekundární příčiny osteoporózy jsou uvedeny v tabulce 1 (14). Objasnění sekundárních příčin osteoporózy je klíčové pro volbu kauzálních léčebných opatření, která mohou významně snížit riziko zlomenin. Nejčastějším typem sekundární osteoporózy je postmenopauzální osteoporóza, pro kterou je charakteristický zrychlený úbytek kostní hmoty po menopauze, který trvá 5–10 let v důsledku deficitu estrogenů a dalších faktorů, jako je chronický zánět. Velmi častým typem sekundární osteoporózy je glukokortikoidy indukovaná osteoporóza (15). U řady onemocnění, jako jsou např. revmatické a gastrointestinální zánětlivé choroby, je etiopatogeneze osteoporózy komplexní (kombinace systémového zánětu, deficitu estrogenů a vitamínu D, léčba glukokortikoidy ad.). V klinické praxi je důležité nepřehlédnout i subklinické formy onemocnění, např. subklinický hyperkortizolismus, asymptomatická primární hyperparatyreóza nebo malabsorpce při celiakii, která nemusí mít u dospělých osob klasické gastrointestinální příznaky. Zvláštní jednotky představují stavy s lokálním úbytkem kostní hmoty, např. komplexní regionální bolestivý syndrom (Sudeckova atrofie kosti), regionální osteoporóza po fixaci končetiny, při zánětlivém procesu ad.

Diagnostika

Anamnéza rizikových faktorů osteoporózy a zlomenin (nástroj FRAX) je klíčová pro indikaci dvouenergie rentgenové kostní denzitometrie (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) a osteologického vyšetření. Osteologické vyšetření včetně DXA je doporučeno provést u osob s prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou typickou pro osteoporózu (zejména u postmenopauzálních žen a u mužů starších 50 let) nebo u chronických onemocnění a dalších stavů, které jsou spojeny s úbytkem a zhoršením kvality kostní hmoty (Tab. 1, 2).

Hodnocení množství kostní hmoty

Standardem pro diagnostiku osteoporózy je hodnocení BMD metodou DXA v oblasti krčku femuru, celkového proximálního femuru a bederní páteře (L1–L4) nebo v oblasti distálního úseku radia (1/3 radius), pokud oblast proximálního femuru a/nebo páteře nelze validně interpretovat (např. při degenerativních změnách), při hyperparatyreóze nebo u obézních pacientů při překročení váhového limitu přístroje (1, 16). DXA měří plošnou (areal) BMD v g/cm². Směrodatná odchylka od průměru BMD u populace mladých zdravých dospělých osob se ozna-

Tab. 1. Sekundární příčiny osteoporózy a zlomenin

Související s gastrointestinálním traktem
Zánětlivé onemocnění střev (zejména Crohnova choroba)
Malabsorpce (celiakie)
Cystická fibróza
Onemocnění jater související s alkoholem
Chronická aktivní hepatitida
Chronické cholestatické onemocnění
Gastrektomie
Zánětlivé onemocnění střev
Jejunoileální bypass
Malabsorpční syndromy
Pankreatická insuficience
Parenterální výživa
Primární biliární cholangitida
Těžké onemocnění jater
Nedostatek vitamínu D a/nebo vápníku
Endokrinní
hypogonadotropní hypogonadismus způsobený nízkou hmotností, poruchami příjmu potravy, nadměrným cvičením (relativní energetický nedostatek ve sportu [RED-S]), hyperprolaktinemií a hypopituitarismem
hypergonadotropní hypogonadismus (předčasná ovariální nedostatečnost) způsobený různými etiologiemi, včetně chromozomálních abnormalit, jako je Turnerův syndrom a syndrom křehkého X, Klinefelterův syndrom, chemoterapie a ozařování, autoimunitní onemocnění
hyperparatyreóza, hypoparatyreóza
hypertyreóza, hypotyreóza
Cushingův syndrom
deficit růstového hormonu, akromegalie
diabetes mellitus 1. i 2. typu
opakované těhotenství a dlouhodobá laktace
poruchy příjmu potravy
endometrióza
Systémová a zánětlivá onemocnění
revmatoidní artritida a další systémová autoimunitní onemocnění
nefropatie
onemocnění HIV
Transplantace orgánů
Poruchy související s kostní dřeví
amyloidóza
hemochromatóza
hemofilie
leukemie
lymfom
mastocytóza
mnohočetný myelom
perniciózní anémie
srpkovitá anémie
thalasemie
Různá genetická onemocnění
osteoporosis imperfecta a další monogenní choroby (Tab. 2)
Marfanův syndrom
Gaucherova choroba, Pompeho choroba
Galaktosemie
Duchennova choroba
Hypofosfatázie
Osteogenesis imperfecta
Homocystinurie způsobená nedostatkem cystationinu

Tab. 1. Sekundární příčiny osteoporózy a zlomenin – pokračování

Léky
glukokortikoidy
antiepileptika (fenobarbital, fenytoin), antidepresiva (SSRI)
agonisté/antagonisté GnRH
inhibitory aromatázy, depotní medroxyprogesteron acetát
cytotoxická chemoterapie (vedoucí k amenoree), imunosupresiva (např. cyklosporin)
dlouhodobá léčba heparinem, inhibitory protonové pumpy
supresní léčba thyroxinem
thiazolidindiony
Různé příčiny
chronická obstrukční plicní nemoc
chronické srdeční selhání
sarkoidóza
epidermolysis bullosa
idiopatická hyperkalcie
roztroušená skleróza
Parkinsonova nemoc

Vysvětlivky: HIV – virus lidské imunodeficiency; GnRH – hormon uvolňující gonadotropin; SSRI – selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu.

Tab. 2. Indikace kostní denzitometrie (DXA) a morfometrie obratlů (RTG nebo VFA)

BMD (DXA)
u dospělých osob, pokud prodělali nízkotraumatickou zlomeninu typickou pro osteoporózu*
nemoci, klinické stavy nebo léky spojené s úbytkem BMD a rizikem zlomenin**
ženy po menopauze a muži mladší 70 let, pokud jsou přítomny významné rizikové faktory osteoporózy a zlomenin (FRAX)
všem ženám starším 65 let a mužům nad 70 let
ověření účinnosti léčebných opatření a vyloučení pokračující ztráty BMD u rizikových pacientů (většinou po 12–24 měsících)
Morfometrie obratlů (RTG nebo DXA-VFA, Vertebral Fracture Assessment)
ztráta tělesné výšky ≥ 2 cm u měřené výšky nebo 6 cm u anamnesticky zjištěné ztráty a/nebo klinické podezření na zlomeninu (bolesti, riziková anamnéza)
léčba p.o. glukokortikoidy ekvivalentní ≥ 5 mg prednisonu denně po dobu ≥ 3 měsíce
endogenní hyperkortizolismus, akromegalie
podezření na kompresi obratle při DXA vyšetření (lokální nárůst denzity/zmenšení plochy obratle)
<i>*Zlomeniny v dětství a dospívání jsou běžné a obvykle traumatické, samotná anamnéza takové zlomeniny nepředstavuje indikaci pro DXA a další vyšetření. Na druhé straně mladí dospělí, kteří utrpěli zlomeninu obratle nebo mnohočetné zlomeniny nebo trpí chronickým onemocněním, které poškozuje skelet, by měli absolvovat osteologické vyšetření včetně DXA.</i>
<i>**Pokud užívají nebo začnou užívat dlouhodobě p.o. glukokortikoidy, pokud mají primární hyperparatyreózu, hyperkortizolismus, hypertyreózu; malabsorpci nebo je vysoká pravděpodobnost zlomeniny na základě vyšetření FRAX.</i>

čuje jako T-skóre. Osteoporóza je definována podle WHO u postmenopauzálních žen a u mužů starších 50 let jako snížení BMD alespoň o 2,5 směrodatné odchylky (SD) proti průměru u mladých dospělých osob (T-skóre $\leq -2,5$ SD) (1). Manifestovaná (těžká) osteoporóza je definována současně přítomností alespoň 1 osteoporotické zlomeniny. Pacienti s T-skóre v rozmezí mezi -1 až -2,5 SD se řadí do kategorie osteopenie, která znamená podprůměrný, ale ještě normální nález (nejedná se o nemoc). Pacienti s osteopenií ale mohou mít vyšší riziko zlomenin, pokud je současně poškozená kvalita kosti. Mezinárodní společnost pro klinickou denzitometrii (ISCD) i IOF (Mezinárodní nadace pro osteo-

oporózu) doporučuje užívání jednotné referenční databáze bílých žen ve věku 20–29 let (NHANES III) pro hodnocení T-skóre proximálního femuru a krčku femuru u žen i u mužů bez ohledu na etnikum (17, 18). Referenční databáze pro T-skóre bederní páteře a distálního úseku předloktí jsou vypočteny zvláště pro muže i ženy všech etnik obvykle podle výrobce DXA skeneru. U mužů ≤ 50 let věku a u premenopauzálních žen doporučuje ISCD pro hodnocení plošné BMD užívat Z-skóre (srovnání s populací stejného pohlaví a odpovídajícího kalendářního věku) (16). Hodnoty Z-skóre $\leq -2,0$ se považují za „významně snížené vzhledem ke kalendářnímu věku“. Pro spolehlivou diagnózu osteoporózy u mladých osob je vyžadována jak nízká BMD (Z-skóre ≤ 2 SD), tak současná přítomnost nízkotraumatické zlomeniny nebo sekundárních faktorů a klinických stavů, které vedou k úbytku kostní hmoty a zvyšují riziko zlomenin.

Výhodou DXA oproti jiným metodám je velmi nízká radiační expozice (při vyšetření BMD jednoho místa $<0,4-5$ μ Sv), rychlost vyšetření a vysoká reprodukovatelnost (16). DXA má ale řadu technických omezení, které je nutné zvažovat při interpretaci výsledků (19). Páteř není vždy spolehlivým místem pro hodnocení nebo pro diagnostiku osteoporózy u starších lidí kvůli vysoké prevalenci degenerativních změn, které významně nadhodnocují BMD. Nicméně nález nízké BMD v páteři je klinicky významný, zejména u lidí s neúměrně nízkou BMD v páteři ve srovnání s proximálním femurem. Přítomnost osteomalacie podhodnocuje BMD kvůli snížené mineralizaci kosti. V případě lokalizovaných změn BMD v důsledku artrózy, zlomeniny nebo skoliózy je nezbytné postiženou oblast zájmu vyloučit z analýzy a v popisu vyšetření uvést tyto limitace (20).

Cílem měření BMD pomocí DXA je poskytnout diagnostická kritéria, prognostické informace o pravděpodobnosti budoucích fraktur a vstupní hodnoty BMD, které slouží pro sledování vývoje BMD při preventivních nebo léčebných opatřeních. Opakované měření BMD je vhodné k vyloučení pokračující ztráty kostní hmoty a k identifikaci osob s vyšším rizikem zlomeniny, zejména v případě sekundárních faktorů, které mohou vést ke ztrátě BMD. Indikace k DXA vyšetření včetně hodnocení obratlových zlomenin – VFA (Vertebral Fracture Assessment) jsou uvedeny v tabulce (Tab. 2).

Osteoporotické zlomeniny

Mezi typické osteoporotické zlomeniny patří kompresivní zlomeniny obratlů, zlomeniny distálního úseku předloktí, zlomeniny proximálního konce humeru, zlomeniny proximálního konce stehenní kosti (nejčastěji zlomeniny krčku femuru a pertrochanterické zlomeniny), dále zlomeniny žeber, pánve a tibie. Přítomnost nízkotraumatické zlomeniny u postmenopauzálních žen nebo u mužů starších 50 let je silným rizikovým faktorem pro další zlomeniny (21). Každá nízkotraumatická zlomenina zvyšuje riziko následné zlomeniny nejméně dvakrát, a to platí i pro asymptomatické morfometrické zlomeniny obratlů (2. nebo 3. stupně) (22, 23). Nárůst rizika je ještě vyšší při vícečetných zlomeninách obratlů. Po zlomenině je riziko následné zlomeniny nejvyšší v intervalu bezprostředně po zlomenině („imminent risk“), kdy více než 1/3 zlomenin v průběhu následujících deseti let vzniká v prvním roce po zlomenině (24,25). Přibližně polovina všech osob, které utrpěly zlomeninu proximálního femuru, již dříve prodělala osteoporotickou zlomeninu v jiné oblasti skeletu. Je proto mimořádně důležité nepodceňovat i „banální“ nízkotraumatické zlomeniny (např. v oblasti předloktí), které mohou být prvním varováním již probíhající osteoporózy. Zlomeniny rukou, nohou, lebky a krční páteře nejsou považovány za osteoporotická zlomeniny, mj. proto, že nepredikují riziko budoucích zlomenin. Zvláštní pozornost ale vyžadují tzv. „únnavové zlomeniny“ (např. metatarsů) nebo „atypické“ zlomeniny diafýzy femuru, které se mohou vyskytovat u vzácných osteopatií, např. při hypofosfatázii (laboratorně je nízká aktivita celkové ALP v séru). Zvláštní skupinu představují atypické zlomeniny při dlouhodobé léčbě aminobisfosfonáty anebo denosumabem (26).

Hodnocení zlomenin obratlů

Většina zlomenin obratlů není v současné době včas diagnostikována, protože jsou minimálně symptomatické nebo asymptomatické a jejich diagnostice není věnována náležitá pozornost (27). Středně těžké zlomeniny obratlů, i když jsou asymptomatické, jsou silné rizikové faktory pro následné zlomeniny obratlů i dalších zlomenin (23, 28, 29). Vyšetření DXA umožňuje vizualizovat laterální snímek páteře (od úrovně Th4 do L4) k detekci zlomenin obratlových těl (Vertebral Fracture Assessment, VFA) (30). Hodnocení přítomnosti obratlových zlomenin zlepšuje hodnocení rizika zlomenin, protože pacienti s prevalentní zlomeninou obratle nemusí mít BMD v pásmu osteoporózy. Výhodou VFA je výrazně nižší radiační zátěž při srovnání se standardními rentgenovými snímky páteře (31). Indikace pro zhodnocení přítomnosti zlomenin obratlů pomocí VFA při DXA nebo radiograficky jsou uvedeny v tabulce 2.

Hodnocení klinických faktorů rizika zlomenin a nástroj FRAX®

I když diagnóza osteoporózy závisí zejména na kvantitativním hodnocení BMD, která je významným faktorem určujícím pevnost kosti, klinický význam osteoporózy spočívá ve zlomeninách, které vznikají po nepřiměřeně malé zátěži. Nízká BMD je důležitý rizikový faktor, který je třeba vzít v úvahu při posuzování rizika zlomenin. Riziko zlomenin se progresivně zvyšuje s klesající BMD (přibližně se zdvojnásobuje při poklesu BMD o každou 1 směrodatnou odchylku) (32). Většina osob, které utrpí zlomeninu, má ale BMD v krčku femuru mimo pásmo os-

teoporózy (T-skóre nad -2,5), což svědčí o vlivu dalších faktorů, které ovlivňují kvalitu kosti a riziko zlomenin nezávisle na BMD (33).

Pro identifikaci rizikových osob v klinické praxi je doporučený nástroj FRAX, který kombinuje klinické faktory rizika zlomenin buď současně s hodnotou BMD krčku stehenní kosti nebo bez ní. Kombinace BMD a klinických faktorů rizika zlomenin, nezávislých na BMD, vyjadřuje pravděpodobnost zlomeniny u jednotlivého pacienta lépe než samotné BMD (34). FRAX je založen na analýze dat z 12 velkých prospektivních observačních studií u přibližně 60 000 neléčených mužů a žen v různých oblastech světa a odhaduje pravděpodobnost prodělat zlomeninu kyčle nebo některou z hlavních osteoporotických zlomenin (tj. zlomeninu obratle, kyčle, proximálního humeru a distálního úseku předloktí) v následujících 10 letech. FRAX je dostupný online na <http://www.shef.ac.uk/FRAX> a na většině verzí softwaru systémů DXA. Vstupem pro FRAX je věk, pohlaví, výška, hmotnost pacienta, odpověď „ano“ nebo „ne“ označující přítomnost nebo nepřítomnost pro každý ze 7 klinických faktorů rizika zlomenin (Tab. 3). Nově je dostupný vstup i pro informaci o skóre trabekulární kosti (TBS).

Pro generování platného výstupu FRAX musí být odpovědi na otázky klinických faktorů rizika zlomenin správné; například nesprávné zadání revmatoidní artritidy nebo užití glukokortikoidů by mohlo zkreslit výsledky směrem k nadhodnocení rizika zlomenin. FRAX může podceňovat nebo nadhodnocovat riziko zlomenin kvůli dichotomizovanému vstupu (ano nebo ne) pro klinické rizikové faktory, které jsou ve skutečnosti spojeny s rozsahem rizika, které se liší podle dávky a trvání expozice nebo závažnosti. FRAX je validován pouze u neléčených pacientů. V této souvislosti vápník a vitamin D nepředstavují léčbu. Odpověď „ano“ pro kategorii sekundární osteoporózy nemá žádný vliv na výpočet rizika zlomeniny, pokud je zadána hodnota BMD krčku stehenní kosti. Některé důležité rizikové faktory zlomenin, jako jsou pády a sarkopenie nebo syndrom křehkosti (frailty), nejsou přímo zahrnuty do FRAX. Také další léky, které zvyšují riziko zlomenin, jako jsou inhibitory aromatázy a androgenní deprivace nebo léčba thiazolidindiony, není v algoritmu FRAX hodnocena. FRAX může podceňovat riziko zlomenin, když je BMD bederní páteře podstatně nižší než BMD krčku stehenní kosti (35). Ačkoli má FRAX omezený vstup proměnných, jsou k dispozici relativně jednoduché aritmetické postupy, které lze užít a upravit odhad pravděpodobnosti na základě znalostí dávky perorálních glukokortikoidů (36); BMD bederní páteře (34); anamnézy častých pádů (37); diabetes mellitus 2. typu (38) nebo recentně prodělané hlavní osteoporotické zlomeniny (39). FRAX je začleněn do mnoha doporučení pro klinickou praxi a v současné době se vypracovávají doporučení i pro ČR. V kombinaci s analýzou nákladů na léčbu lze odvodit úroveň rizika zlomenin, při které je léčba osteoporózy nákladově efektivní. FRAX je vhodný nástroj pro odhad pravděpodobnosti zlomenin v první linii kontaktu např. v ambulanci praktického lékaře nebo internisty u neléčených osob. Odhad pravděpodobnosti prodělat zlomeninu (FRAX) podobně jako hodnotu BMD nelze zaměnit za klinickou diagnózu osteoporózy, ale nástroj lze užít jako vodítko pro klinické rozhodování a vysvětlení rizika zlomenin pro jednotlivé pacienty. Riziko je pacientům nejlépe prezentováno numericky, např. 25% riziko říká, že „ze 100 osob jako vy, během příštích 10 let, 25 prodělá zlomeninu a 75 ne“. Pouze popis

Tab. 3. Rizikové faktory zlomenin zadávané v nástroji FRAX (upraveno podle 40)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ věk – přispívá k riziku zlomenin samostatně nezávisle na BMD
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nízký index tělesné hmotnosti (BMI) je významným rizikovým faktorem pro zlomeninu kyčle. Hodnota BMI pro predikci rizika ostatních zlomenin je při současném hodnocení BMD významně nižší (41).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Prevalentní nízkotraumatická zlomenina, zejména v typickém místě pro osteoporózu je významným rizikovým faktorem pro další zlomeninu (21). Prevalentní zlomenina přibližně zdvojnásobuje riziko následné zlomeniny, a to platí i pro asymptomatické morfometrické zlomeniny obratlů (2. nebo 3. stupně) (22, 23). FRAX nepočítá se stářím zlomeniny a dalším nárůstem rizika při vícečetných zlomeninách. Riziko následné zlomeniny je nejvyšší v intervalu bezprostředně po zlomenině, kdy více než 1/3 zlomenin v průběhu následných 10 let vzniká v prvním roce po zlomenině (24, 25).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zlomenina kyčle u rodičů je významným rizikovým faktorem, který je nezávislý na BMD (42).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Současná léčba perorálními glukokortikoidy (jakákoli dávka, perorálně po dobu ≥ 3 měsíce). Riziko zlomenin při léčbě glukokortikoidy není závislé pouze na ztrátě kostní hmoty, ale zejména poškození kostní kvality, které nezávisí na BMD (43). Léčba zvyšuje riziko zlomenin v závislosti na užití dávce (36).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nikotinismus je rizikový faktor, který je částečně závislý na BMD (44)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Příjem alkoholu zvyšuje riziko zlomenin v závislosti na dávce. Příjem alkoholu dávce 3 nebo více jednotek denně je spojen se zvýšením rizika zlomenin v závislosti na dávce (45).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revmatoidní artritida – zvyšuje riziko zlomenin nezávisle na BMD a použití glukokortikoidů (43).
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sekundární příčiny osteoporózy, pokud není k dispozici BMD krčku stehenní kosti (diabetes mellitus typu I, neléčená hypertenze, neléčený hypogonadismus/předčasná menopauza (< 45 let), chronická malnutrice/malabsorpce, chronická onemocnění jater, nedialyzované chronické selhání ledvin, tj. od CKD 3) – ve většině případů není jisté, do jaké míry zvýšení rizika zlomenin je závislé na nízké BMD, resp. dalších faktorech, jako je užívání glukokortikoidů.
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diabetes mellitus typu 2 – vyšší riziko zlomenin je spojeno s delším trváním onemocnění a s užíváním inzulínu (46). Diabetes mellitus 2. typu není ve standardním algoritmu FRAX, ale je možné použít aritmetickou úpravu (38).

rizika se slovy „máte vysokou pravděpodobnost prodělat zlomeninu“ neposkytuje pacientům dostatečnou informaci potřebnou k učinění informovaného rozhodnutí (40).

Osteologické vyšetření

V praxi by osteologické vyšetření mělo zahrnovat úplnou osobní, rodinnou a pracovní anamnézu (Tab. 4), pečlivé fyzikální vyšetření (Tab. 5, 6) a laboratorní diferenciálně diagnostické vyšetření (Tab. 7). Při absenci známé sekundární etiologie osteoporózy je vhodné zvažovat i vzácná genetická (monogenní) onemocnění (Tab. 8) nebo idiopatickou osteoporózu (IOP) zvláště u mladých osob (premenopauzální ženy a muži ≤ 50 let). Diferenciálně diagnostický přístup u osob s nízkou BMD a/nebo zlomeninou znázorňuje schéma.

Anamnéza

Cílená anamnéza může odhalit důležité informace o rizikových faktorech přispívajících k rozvoji osteoporózy a zlomenin (Tab 3, 4). Anamnestická data jsou klíčová pro indikaci k DXA, hodnocení rizika zlomenin (podklady pro FRAX®), hodnocení sekundárních příčin osteoporózy, pro výběr nevhodnější léčby ke snížení rizika zlomenin a identifikaci rizikových faktorů, které by mohly snižovat účinnost léčby nebo zvyšovat riziko pádů. Anamnéza by neměla opomenout období dětství a dospívání, které je důležité pro dosažení vrcholové kostní hmoty. Mezi anamnesticky důležité údaje patří údaje o pohybové aktivitě, nutričním stavu (intolerance mléčných výrobků, lepku, dietní opatření, známky malnutrice), věku menarche a nástupu puberty (opožděný nástup puberty je rizikový faktor pro nízký vrchol kostní hmoty). Modré skléry při narození mohou svědčit pro osteogenesis imperfecta a časná ztráta mléčných zubů může být projevem dětské hypofosfatázie. Hodnotíme

Tab 4. Anamnéza při podezření na metabolické onemocnění skeletu (upraveno podle 14)

<ul style="list-style-type: none"> ▪ zlomeniny po nepřiměřeně malé zátěži – typické pro osteoporózu ▪ bolesti zad – zejména spojené se ztrátou tělesné výšky naznačují možné zlomeniny obratlů ▪ bolesti kostí – zejména dolních končetin a svalová slabost se vyskytují při osteomalacii ▪ bolest a otoky kloubů, deformity – chronická zánětlivá onemocnění, jako je revmatoidní artritida ▪ onemocnění nebo léky ovlivňující kostní metabolismus -glukokortikoidy, inhibitory aromatázy, androgen-deprivační léčba ad. ▪ poruchy menstruačního cyklu (opožděný nástup, nepravidelnost, amenorea) ▪ počet a věk těhotenství a délka laktace (úbytek kostní hmoty může být reverzibilní) ▪ ztráta libida při hypogonadismu (předčasný úbytek kostní hmoty) ▪ nízká i nadměrná pohybová aktivita – nedosažení vrcholové kostní hmoty nebo její zrychlený úbytek ▪ gastrointestinální příznaky, hubnutí – celiakie, zánětlivá onemocnění střev nebo chronická onemocnění jater mohou způsobit malabsorpci základních živin ▪ zúžení jícnu nebo dysfagie, hiátová hernie, vředová choroba gastroduodenální jsou kontraindikací pro perorální léčbu bisfosfonáty ▪ nutriční zvyklosti / intolerance (např. laktózy), nedostatek vitamínu D ▪ nezdravý životní styl (kouření, nadměrné množství alkoholu, nedostatek fyzické aktivity) ▪ rodinná anamnéza osteoporózy, zejména zlomeniny kyčle v první linii příbuzných ▪ anamnéza nefrolitiázy, zejména recidivující (primární hyperparatyreóza, hyperkalciurie) ▪ pracovní anamnéza – sedavé zaměstnání, rizikové profese (např. expozice škodlivinám, noční směny) ▪ předčasná ztráta mléčných zubů (před dosažením věku 5 let) u pacientů s hypofosfatázií, dentinogenesis imperfecta u pacientů s osteogenesis imperfecta ▪ ztráta sluchu u osteogenesis imperfecta a u některých pacientů s Pagetovou kostní chorobou ▪ časté pády – jsou rizikovým faktorem pro zlomeniny ▪ bariatrická chirurgie, gastrektomie nebo resekce střeva mohou vést k malabsorpci ▪ tyreoidektomie nebo paratyreoidektomie (riziko hypokalémie při antiresorpční léčbě) ▪ transplantace orgánů ▪ tromboembolické poruchy – kontraindikace léčby estrogeny a raloxifenem ▪ kardiovaskulární onemocnění – vyšší riziko infarktu myokardu, CMP a úmrtí na kardiovaskulární onemocnění při léčbě romosozumabem ▪ chronické plicní onemocnění – zvýšené riziko zlomenin a náchyllost k dalšímu snížení funkce plic při zlomeninách obratlů ▪ chronické onemocnění ledvin – riziko rozvoje minerálové a kostní poruchy (renální osteodystrofie) – omezení nebo kontraindikace farmakologické léčby osteoporózy ▪ radiační terapie skeletu: kontraindikace pro léčbu teriparatidem a abaloparatidem

Tab. 5. Fyzikální vyšetření

- ztráta tělesné výšky ≥ 6 cm ve srovnání s historickým maximem nebo ztráta ≥ 2 cm ve srovnání s dříve naměřenou výškou naznačuje možné zlomeniny obratlů
- známky malnutrice a poruchy příjmu potravy, ztráta tělesné hmotnosti
- nízká svalová síla, sarkopenie
- kožní změny (např. exantém, akné, pustulóza, hyperpigmentace)
- endokrinopatie (např. Cushingoidní habitus, myxedém, epulis giganteolularis při hyperparatyreóze)
- zánětlivé choroby (např. deformity, kloubní změny při RA, kožní změny při SLE)
- choroby pojivové tkáně (např. modré skléry, následky zlomenin při OI, hypermobilita kloubní, luxace – Ehlers-Danlosův nebo Marfanův syndrom)
- stav chrupu (např. předčasná ztráta zubů u hypofosfatázie)

RA – revmatoidní artritida; OI – osteogenesis imperfecta, SLE – systémový lupus erythematoses

Tab. 6. Rizikové faktory pádů (upraveno podle 64)

Environmentální rizikové faktory
nedostatečné pomůcky, madla a kluzké povrchy v koupelnách, uvolněné koberce, špatné osvětlení, překážky na cestě
Zdravotní rizikové faktory
vysoký věk, úzkost a neklid, arytmie, dehydratace, deprese, zhoršená pohyblivost, podvýživa, ortostatická hypotenze, špatný vizus a používání bifokálních brýlí, předchozí pád, snížené kognitivní schopnosti, urgentní močová inkontinence, nedostatek vitamínu D (S-25OHD < 75 nmol/l), léky způsobující nadměrnou sedaci (narkotická analgetika, antikonvulziva, psychotropika), diabetes mellitus
Neurologické a muskuloskeletální rizikové faktory
kyfóza, špatná rovnováha, snížená propriocepce, ochablé svaly
Další rizikové faktory; strach z pádu

Tab. 7. Diferenciálně diagnostické laboratorní vyšetření při osteoporóze

Základní biochemické testy / klinický význam	
S-Ca	Stanovení koncentrace kalcia je důležité pro vyloučení hypokalcemie nebo hyperkalcemie. Léčba antiresorpčními léky může způsobit nebo zhoršit již existující hypokalcemii. Hodnocení kalcia v séru po korekci na albumin je doporučeno zvláště u pacientů s extrémními hladinami sérového albuminu. Hladina ionizovaného kalcia v séru obecně zůstává stabilní navzdory kolísání hladin albuminu. Vyšetření ionizovaného kalcia je užitečné při diferenciální diagnostice hyperparatyreózy (sekundární hyperparatyreóza, normokalcemická versus hyperkalcemická primární hyperparatyreóza při normální hladině celkového vápníku v séru)
S-P	Stanovení koncentrace fosforu v séru při úvodním vyšetření je důležité pro vyloučení hypofosfatemických chorob, jako je nádorem indukovaná osteomalacie. Mírná hypofosfatemie, nebo častěji fosfatemie na dolní hranici normy a současně kalcemie na horní hranici normy je suspektní pro primární hyperparatyreózu.
S-ALP	Mírné zvýšení ALP se vyskytuje u hojících se velkých zlomenin. Vysoká aktivita ALP je typická např. pro Pagetovu kostní chorobu, osteomalacii nebo osteoblastické metastázy při karcinomu prostaty, a naopak nízká aktivita ALP se nachází u pacientů s hypofosfatázií.
S-kreatinin (GFR)	Sérový kreatinin a výpočet rychlosti glomerulární filtrace (GFR) je důležitý pro klasifikaci chronické renální insuficience. Pacienti s úbytkem u svalové hmoty mohou mít zhoršenou funkci ledvin při „normálním“ sérovém kreatininu. Zhoršená funkce ledvin má nejen nepříznivé účinky na skelet, ale renální funkce je důležité zvažovat před zahájením léčby osteoporózy. Bisfosfonáty se nedoporučují při velmi nízké renální funkci (GFR < 30–35 ml/min). Intravenózní aplikace kyseliny zoledronové byla spojena s akutní renální toxicitou.
25(OH)D	Optimálního rozmezí 25-OH-D v séru je přibližně 75–125 nmol/l. O deficitu vitamínu D mluvíme při hodnotách pod 50 nmol/l. Velmi nízké koncentrace 25(OH)D (< 25 nmol/l) mohou způsobit křivici u dětí a osteomalacii u dospělých. Nedostatek vitamínu D by měl být upraven vždy před zahájením léčby osteoporózy, aby se předešlo hypokalcemii během léčby, optimalizoval se účinek léčby a snížilo se riziko reakce akutní fáze v případě aplikace kyseliny zoledronové.
U-Ca (24 h)	Vylučování vápníku se obvykle měří ve sběru moči za 24 hodin, často s natriem (vysoký příjem sodíku zvyšuje kalcii a riziko urolitiázy), kreatininem v moči (normální kreatinin a objem moči > 800 ml naznačuje že sběr je kompletní). Idiopatická hyperkalcemie, pravděpodobně nejběžnější typ hyperkalcemie, může být diagnostikována, pokud neexistují žádné základní zdravotní poruchy (např. hyperparatyreóza, toxicita vitamínu D, Pagetova choroba kostí, mnohočetný myelom, sarkoidóza) a žádné zjevné dietní excesy (např. vápník, sodík, bílkoviny, sacharidy, alkohol) nebo nedostatky (např. fosfát, draslík), které jsou spojeny s hyperkalcemií. Při absenci dietního deficitu vápníku, nedostatku vitamínu D, malabsorpce, chronického selhání ledvin, nízká hladina vápníku v moči (méně než 50 mg za 24 hodin) naznačuje malabsorpci vápníku a vyžaduje další vyšetření.
Krevní obraz	Anémie v důsledku poruch, jako je myelom a malabsorpce železa s celiakií nebo abnormální počet bílých krvinek u hematologických malignit.
TSH	U pacientů s podezřením na tyreopatie, kontrola dávkování při substituci hormony štítné žlázy, nadměrná suprese TSH vede k úbytku kostní hmoty.
Doplňkové (cílené) testy / klinický význam	
Hyperparatyreóza	Sérový parathormon (PTH) by měl být měřen u pacientů s hypokalcemií, hyperkalcemií, hyperkalcemií, anamnézou urolitiázy nebo u osteopenie/osteoporózy, zejména při nízké denzitě v oblasti kortikální kosti. Primární hyperparatyreóza je diagnostikována, když je PTH nepřiměřeně vysoký vzhledem k hladině vápníku, která může být na horní hranici normy, vysoká nebo kolísá. Pokud je hladina vápníku v séru normální nebo nízká a PTH je vysoké, je pravděpodobná sekundární hyperparatyreóza způsobená například nedostatkem vitamínu D. Pokud je vápník v normě a sekundární hyperparatyreóza byla vyloučena, je vhodné zvažovat normokalcemickou primární hyperparatyreózu. Pro diferenciální diagnostiku s rozlišením mezi primární hyperparatyreózou a familiární hypokalcemickou hyperkalcemií se používá výpočet frakční exkrece kalcia (3hod. nebo 24hod. moč).
Celiakie	Při podezření na celiakii v důsledku rodinné anamnézy, příznaků malabsorpce nebo u abnormálních laboratorních nálezů (např. nízká hladina vápníku v moči nebo anémie z nedostatku železa, která není jinak vysvětlena). Stanovují se autoprotilátky: sérová tkáňová transglutamináza a endomysální IgA protilátky, které mají velmi vysokou senzitivitu a specifitu pro diagnostiku celiakie. Pokud je celkové IgA nízké nebo nedetekovatelné, měly by být měřeny protilátky na bázi IgG.
Hypogonadismus	Měření hladiny pohlavních hormonů, pokud výsledky ovlivní rozhodnutí o léčbě. Například když je zvažována léčba estrogenu u ženy s nejistým menopauzálním stavem. U mužů mladších 50 let s osteoporózou může zjištění nízké hladiny testosteronu vést k substituční léčbě testosteronem, zejména v situaci, kdy jsou klinické příznaky hypogonadismu.
Cushingův syndrom	Screening na subklinický hyperkortizolismus u pacientů s osteoporózou lze zvážit, pokud je BMD neobvykle nízká, pokud je špatná odpověď na léčbu nebo pokud se u eugonadálního muže nebo ženy v premenopauzálním období objeví nízkotraumatická zlomenina (zejména obratle). Za předpokladu, že byly vyloučeny exogenní zdroje glukokortikoidů je doporučen screening jedním z následujících testů: 24hodinový volný kortizol v moči nebo noční supresní test s 1 mg dexametazonu, nověji se zavádí stanovení kortisolu ve slinách. Při patologickém výsledku následují další testy.

Tab. 7. Diferenciálně diagnostické laboratorní vyšetření při osteoporóze – pokračování

MGUS, myelom	Monoklonální gamapatie neurčitěho významu (MGUS) a myelom jsou spojeny s nepříznivými účinky na skelet. Cílené testování na MGUS a myelom bylo navrženo pro vysoce rizikové skupiny s osteoporózou a/nebo zlomeninami. U žen ve věku < 50 let a u mužů ve věku < 65 let, při nové nízkotraumatické zlomenině nebo s anamnézou zlomeniny bez dalších rizikových faktorů (FRAX), a ženy ve věku > 50 let a muži ve věku > 65 let s dalšími rizikovými faktory, jako jsou dvě nebo více zlomenin a zlomeniny při léčbě osteoporózy. Také u pacientů s hyperkalcémií, jinak nevysvětlitelnou anémií, úbytkem hmotnosti nebo proteinurií je nezbytné vyloučit myelom. Screeningové testy zahrnují elektroforézu sérových proteinů, elektroforézu proteinů v moči, poměr lehkého řetězce kappa/lambda v séru, kompletní krevní obraz a rychlost sedimentace erytrocytů.
Mastocytóza	Systémová mastocytóza je vzácnou příčinou osteoporózy, kterou lze diagnostikovat biopsií typických kožních lézí urticaria pigmentosa, pokud jsou přítomny. U pacientů se systémovou mastocytózou se někdy může objevit osteoporóza a žádné jiné projevy onemocnění. Sérová tryptáza a 24hodinový močový N-methylhistamin se často používají jako screeningové testy na systémovou mastocytózu. Normální hodnoty však diagnózu nevylučují. K potvrzení diagnózy může být nezbytná aspirace kostní dřeně.
Renální tubulární acidóza (RTA)	Sérový bikarbonát – renální tubulární acidóza (RTA) je spojována s osteoporózou. U distálního typu RTA je sérový bikarbonát obvykle nižší než 15 mmol/l při pH moči vyšším než 5,5.

Další laboratorní testy mohou zahrnovat: S-PSA (prostatický sérový antigen); S-revmatoidní faktor; specifické testování pro vzácné stavy v indikovaných případech, např. hemochromatóza (S-ferritin), hypofosfatázie (U-fosfoethanolamin, S-pyridoxal 5 fosfát), Gaucherova choroba (S-glukocerebrosideáza), anti-HIV protilátky.

Tab. 8. Vybrané monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou (upraveno podle 65)

Onemocnění	Gen (chromozom)	Dědičnost	Incidence
Osteogenesis imperfecta (OI, I-IV)	COL1A1, COL1A2 (17q21.33, 7q21.3)	AD	6–7/100 000 (I a IV –4–5/100000)
OI (V)	IFITM5 (11p15.5)	AD	
OI (VI)	SERPINF1 (17p13.3)	AR	
OI (VII)	CRTAP (3p22.3)	AR	
OI (VIII)	P3H1/LEPRE1 (1p34.2)	AR	
OI (XV)	WNT1 (12q13.12)	AR	
Osteoporóza (OP) s pseudogliomem	LRP5 (11q13.4)	AR	neznámá
OP s časným začátkem	WNT1 (12q13.12)	AD	neznámá
X-vázaná OP	PLS3 (Xq23)	X	neznámá
Hypofosfatázie	TNSALP/ALPL	AD/AR	těžké formy 1/100 000;
			mírné formy u dospělých mají častější výskyt

hormonální stav (u žen poruchy menstruačního cyklu, amenorea, věk menopauzy, počet těhotenství a délka laktace a u mužů příznaky hypogonadismu, ztrátu libida). Anamnéza může odhalit onemocnění a léky s rizikem pro skelet (např. glukokortikoidy nebo komorbidity, které by mohly ovlivnit rozhodnutí o léčbě – např. zúžení jícnu je kontraindikací pro perorální aminobisfosfonáty). Anamnéza častých pádů je významným prediktorem budoucích pádů, přičemž toto riziko je potenciálně modifikovatelné vhodnými intervencemi. Rizikové faktory pádů jsou uvedeny v tabulce 6.

Diferenciální diagnostika

Diferenciálně diagnostická vyšetření u pacientů s nízkou BMD nebo prodělanou nízkotraumatickou zlomeninou by měla vyloučit jiná metabolická nebo nádorová onemocnění, která napodobují osteoporózu, identifikovat možné příčiny sekundární osteoporózy (léky a komorbidity, které mají vliv na kostní metabolismus) (Tab. 1). Nízká kostní denzita (BMD) může být v souvislosti s nedosažením vrcholové kostní hmoty (geneticky determinované maximum kostní hmoty) nebo v důsledku úbytku kostní hmoty v dospělosti (při převaze kostní resorpce nad její

novotvorbu). Je pravděpodobné, že většina pacientů s osteoporózou má klinicky významné faktory, které přispívají k úbytku BMD a mohou ovlivnit účinnost léčby. Nedostatek vápníku a vitamínu D nebo sedavý způsob života s nedostatečnou fyzickou aktivitou významně přispívají k úbytku kostní hmoty. Mezi časté příčiny sekundární osteoporózy patří užívání glukokortikoidů, deficit estrogenů nebo hypogonadismus u mužů, úbytek hmotnosti, nedostatek vitamínu D (sérové 25OHD < 50 nmol/l), hyperkalcémie, malabsorpce a primární nebo sekundární hyperparatyreóza. Sekundární osteoporózou a zlomeninami jsou ohroženy ženy s karcinomem prsu léčené inhibitory aromatázy a muži s karcinomem prostaty a androgenní deprivací terapií. Mezi léčitelné, ale snadno přehlédnutelné sekundární příčiny osteoporózy patří asymptomatická primární hyperparatyreóza, subklinická hypertyreóza, subklinický Cushingův syndrom a malabsorpce způsobená nerozpoznanou celiakií. Nízká BMD není typická jen pro osteoporózu, ale také pro osteomalacii (zejména při hypokalciemii), některá hematologická onemocnění (např. mnohočetný myelom) nebo ve spojení s kostní a minerálovou chorobou u pacientů s chronickou nedostatečností ledvin.

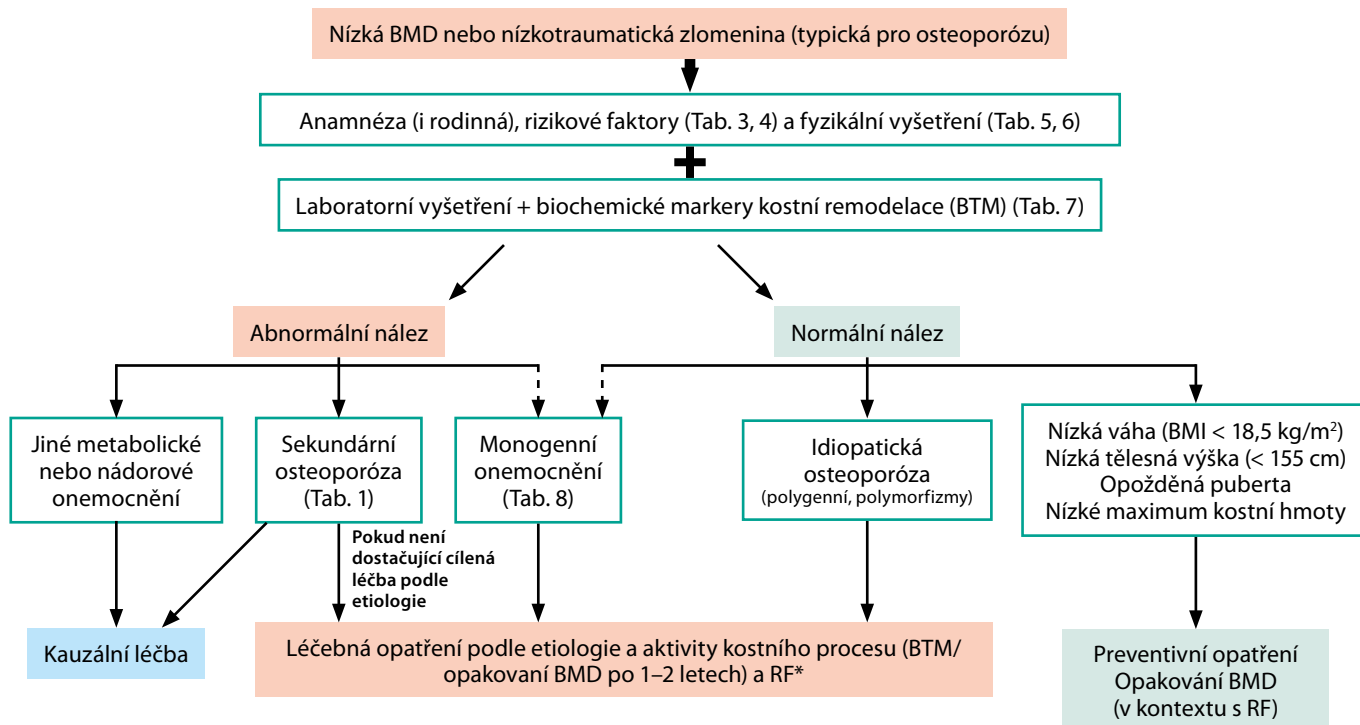
Fyzikální vyšetření

Klinický obraz osteoporózy u pacientů bez zlomenin je většinou bez specifických nálezů. Důležité je hledat projevy onemocnění, které mohou sekundárně přispívat k úbytku kostní hmoty a/nebo zhoršení její kvality a vyšší náchylnosti ke zlomeninám (Tab. 5), rozpoznat pacienty s vysokým rizikem pádů (Tab. 6) a identifikovat následky předchozích zlomenin.

Antropometrické údaje

Přesné měření tělesné výšky pomocí kalibrovaného stadiometru a její porovnání s předchozí měřenou nebo maximální (anamnestickou) výškou je důležité pro posouzení možné zlomeniny obratle. Ztráta tělesné výšky $\geq 6,0$ cm ve srovnání s historickým maximem nebo ztráta $\geq 2,0$ cm ve srovnání s dříve naměřenou výškou naznačuje vysokou pravděpodobnost zlomeniny obratle. Lokalizovaná bolestivost v oblasti páteře, kyfóza nebo zmenšená vzdálenost mezi dolními žebry a okrajem pánve mohou být výsledkem jedné nebo více zlomenin obratlů. Indikace k boční radiografii nebo DXA morfometrii obratlů (VFA) jsou uvedeny v tabulce 2 (Tab. 2). Nález dříve

Schéma 1. Schéma postupu vyšetření u dospělých osob s nízkou BMD nebo s anamnézou nízkotraumatické zlomeniny (RF: rizikové faktory osteoporózy a zlomenin, BMD: denzita kostního minerálu)



nerozpoznané zlomeniny obratle je významný rizikový faktor dalších zlomenin a může významně ovlivnit diagnostickou klasifikaci a rozhodnutí o léčbě. Nízká tělesná hmotnost ($BMI \leq 19 \text{ kg/m}^2$) (47) nebo ztráta tělesné hmotnosti o $\geq 5\%$ je spojena se zvýšeným rizikem zlomenin (48). Stupeň nechťeného hubnutí si zasluhuje vždy pečlivé zhodnocení a jako jeho práh se uvádí ztráta hmotnosti 5 % během 1 měsíce nebo 10 % během půl roku. Na druhé straně obezita snižuje riziko zlomenin, ale ne na všech místech skeletu, přičemž syndrom křehkosti seniorů („frailty“) oslabuje ochranný účinek obezity u velkých osteoporotických zlomenin (49).

Chůze, svalová síla a rovnováha

Abnormality chůze, držení těla, poruchy rovnováhy, snížení svalové síly nebo přítomnost posturální hypotenze jsou spojeny se zvýšeným rizikem pádu. Mezi příčiny zhoršené chůze a rovnováhy patří neurologická onemocnění (např. CMP, roztroušená skleróza), artróza, svalová slabost a vestibulární poruchy. Jednoduché testy rovnováhy zahrnují stoj na jedné noze a testování tandemové chůze. Kvantitativní testy k posouzení rizika pádu mohou zahrnovat nejčastěji test Timed Up and Go (TUG), kdy pacient musí vstát ze židle, ujít 10 metrů, otočit se a vrátit se zpět na židli a sednout si (50). Z dalších testů je možné provést 30sekundový test Sit-To-Stand (30STS) (51) nebo test 5 Times Sit-To-Stand (5TSTS), který měří čas 5 opakovaných vstávání a sednutí na židli, kdy pacient sedí opřený o opěradlo židle s rukama založenýma přes hrudník (52). Prodloužený čas v testech TUG nebo 5TSTS ≥ 12 s nebo méně než 7 opakování v modifikovaném 30STS testu bylo spojeno se zvýšeným rizikem pádu u starších institucionalizovaných osob (53, 54). U pacientů s vysokým rizikem pádu je vhodné intervenovat rizikové faktory (Tab. 6).

Další fyzikální nálezy

Orientačně by měl být vždy zhodnocen zrak a sluch s ohledem na možnosti korekce. Na místě je vždy posouzení stavu chrupu a dutiny ústní. Struma může být přítomna u pacientů s tyreotoxikózou i hypotyreózou. Chirurgické jizvy mohou upozornit na tyreidektomii nebo paratyreidektomii, o kterých se pacient nezmínil. Vyšetření kloubů může odhalit nálezy revmatoidní artritidy, rizikového faktoru zlomenin. Deformace skeletu mohou být výsledkem předchozích zlomenin, jako je tomu u kyfózy způsobené zlomeninami obratlů. Lokalizovaná bolestivost trnového výběžku může být výsledkem akutní zlomeniny obratle. Některé deformity skeletu mohou zhoršit chůzi a zvyšují riziko pádů. Modré skléry naznačují osteogenesis imperfecta. Špatný chrup může být pozorován při osteogenesis imperfecta nebo hypofosfatázii a je rizikovým faktorem pro osteonekrózu čelisti. Fyzikální nálezy městnavého srdečního selhání nebo chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) naznačují křehkost a zvýšené riziko pádů. Léčba těchto onemocnění léky, jako jsou diuretika a glukokortikoidy, může mít důsledky týkající se kalciové homeostázy a rizika zlomenin. Zlomeniny obratlů u pacienta s CHOPN jsou významnou komplikací, protože mohou zhoršit již tak narušenou plicní funkci. Tromboembolické příhody se mohou objevit u některých léků používaných k léčbě osteoporózy, jako jsou estrogeny a raloxifen. Hepatomegalie může být známkou chronického onemocnění jater.

Laboratorní vyšetření

Minimální nezbytná laboratorní vyšetření, která se běžně doporučují všem pacientům s osteoporózou, zahrnují kompletní krevní obraz, rychlost sedimentace erytrocytů, biochemické testy v séru (vápník, albumin, fosfor, alkalická fosfatáza, kreatinin s vypočítanou

nebo naměřenou clearance kreatininu, 25 hydroxyvitamin D a TSH, pokud není dokumentováno) a 24hodinové odpady vápníku močí. Tyto testy je nezbytné vyhodnotit vždy před zahájením léčby osteoporózy. Další laboratorní testy mohou být indikovány podle klinického profilu pacienta a nastavení praxe pracoviště (např. biochemické markery kostní remodelace a parathormon). V tabulce 7 je uveden souhrn užitečných běžných i cílených laboratorních vyšetření s komentářem k jejich možnému klinickému významu.

Biochemické markery kostního obratu

Biochemické markery kostního obratu (BTM), jako marker resorpční aktivity osteoklastů C-telopeptid kolagenu typu I (β CTX) a marker syntézy kostního kolagenu intaktní N-terminální propeptid prokolagenu I (P1NP), nelze použít k určení příčiny osteoporózy, ale mohou být užitečné při odhadu rizika zlomenin, predikci rychlosti úbytku kostní hmoty a hodnocení účinků léčby na kostní remodelaci. BTM v klinických studiích pomohly pochopit mechanismus účinku farmakologické léčby na kost, ale mají řadu úskalí v interpretaci u jednotlivých pacientů (55). BTM se mění v závislosti na povaze onemocnění a jeho závažnosti a aktivitě, terapii, stejně jako na fyzické aktivitě a výživě. Nízký kostní obrat může svědčit pro hyperkortizolismus. Nízká BMD a zvýšené BTM mohou svědčit pro zrychlený úbytek kostní hmoty. Zvýšené hodnoty BTM přetrvávají i několik měsíců po zlomenině. Snížení BTM při antiresorpční léčbě je prediktivní pro následné zvýšení BMD (56) a snížení rizika zlomenin (57). U osteonaboličké léčby teriparatidem je časné zvýšení hladin PINP v séru prediktivní pro následné zvýšení BMD (58). Významná změna hladiny BTM ve vhodném směru při léčbě osteoporózy je podpůrným důkazem, že pacient užívá lék pravidelně, správně a že má očekávaný účinek na kostní remodelaci. Použití BTM umožňuje hodnocení účinku léku dříve, než se projeví změny BMD. Lékaři, kteří jsou obeznámeni s výhodami a limitacemi BTM, je považují ve spojení s hodnocením BMD za užitečný nástroj pro monitorování léčby pacientů s osteoporózou.

Genetické (monogenní) příčiny osteoporózy a zlomenin

Nízkotraumatické zlomeniny u mladých dospělých osob mohou ve vzácných případech představovat pozdější projev monogenního onemocnění (59, 60). Bylo popsáno již více než 400 monogenních poruch s kostními projevy, včetně mutací souvisejících s vyšší lomivostí kostí (61). Častější monogenní choroby, které se manifestují zlomeninou, jsou uvedeny v tabulce 8. U osob s opakovanými nízko-traumatickými zlomeninami (bez ohledu na BMD) a bez zjištěných sekundárních příčin by měly být vyloučeny zejména mírné formy osteogenesis imperfecta a další vzácnější onemocnění, jako je hypofosfatázie, syndrom osteoporózy s pseudogliomem, Marfanův syndrom a Ehlers-Danlosův syndrom, Gaucherova a Pompeho choroba nebo endokrinní syndromy (včetně hypogonadotropního hypogonadismu, mutací estrogenových receptorů nebo aromatázy) (62).

Zobrazovací metody

Standardní rentgenové snímky se používají k diagnostice zlomenin všech typů a mohou být užitečné k odhalení sekundární příčiny osteoporózy. Radiologické vyšetření páteře se využívá zejména pro posouzení osteoporotických zlomenin (morfometrie obratlů). Nejčastěji se využívá Genantova klasifikace, která hodnotí postižený obratel v bočné RTG projekci. Jedná se o semikvantitativní schéma, kdy je definována přední, střední a zadní výška obratlového těla. Výsledné zařazení do skupiny je definováno z poměrů definovaných výšek: stupeň 1: lehká zlomenina (<25% ztráta výšky), stupeň 2: středně těžká zlomenina (25% až 40% ztráta výšky), stupeň 3: těžká zlomenina (>40% ztráta výšky) (63). Pseudofrakтуры (Looserovy zóny) jsou radiolucenční linie probíhající kolmo ke korikalis, které lze pozorovat u pacientů s osteomalácií. Pravděpodobně představují stresové zlomeniny, které se zhojily špatně mineralizovaným osteoidem. Na rentgenových snímcích kostí pacientů se systémovou mastocytózou lze pozorovat bodové radiolucence. Dlouho nepoznaná primární hyperparatyreóza může způsobit hyperparatyreózní osteodystrofii (kostní cysty, subperiostální kostní resorpci, hnědé nádory a demineralizaci -např. vzor „sůl a pepř“ v oblasti lebky). MRI, CT nebo metody nukleární medicíny lze použít k detekci stresových zlomenin, které nejsou viditelné na rentgenovém snímku. MRI páteře se běžně používá před vertebroplastikou nebo kyfoplastikou k určení stáří zlomeniny, pravděpodobnosti zlomeniny z jiných příčin než osteoporózy a zda dochází k retropulzi kostních fragmentů, která by mohla poškodit neurologické funkce. Scintigrafické vyšetření skeletu s užitím osteotropního radioindikátoru $^{99m}\text{Tc-DMP}$ (metylendifosfonát) je užíváno při detekci kostních lézí se zvýšenou osteoblastickou aktivitou jak u metabolických onemocnění skeletu, tak u nádorového postižení skeletu (posouzení přítomnosti metastáz a staging a vývoj primárních kostních tumorů). Z neoncologických indikací se scintigrafie skeletu užívá při diagnostice (určení rozsahu a aktivity onemocnění) u Pagetovy kostní choroby, fibrózní dysplazie, osteomyelitidy nebo zhodnocení změn při systémových metabolických onemocněních (např. u hyperparatyreózní osteodystrofie nebo osteomalacie). Rovněž v oblasti zlomenin a infrazí kosti s projevem lokálního hojení lze pozorovat zvýšenou akumulaci radioizotopu v důsledku aktivace osteoblastické aktivity.

Kostní biopsie

Kvantitativní histomorfometrie s biopsií z hřebene kosti kyčelní značenou dvojítm tetracyklinem je metodou „zlatého standardu“ pro diagnostiku osteomalacie a klasifikaci pacientů s renální osteodystrofií. S pokročilými analytickými technikami mohou být kostní biopsie užitečné také při hodnocení vzácných onemocnění kostí, jako je Pagetova kostní choroba, osteogenesis imperfecta, fibrózní dysplazie a progresivní fibrodysplasia ossificans. Nejčastější indikací kostní biopsie bývá diferenciální diagnostika nejasných lokalizovaných kostních procesů, ale v klinické praxi se používá jen zřídka kvůli své invazivní povaze a omezenému počtu pracovišť provádějících výkon a kvalitní interpretaci patologických nálezů.

Závěr

Osteoporóza je nejčastější metabolické onemocnění skeletu s dlouhodobým asymptomatickým průběhem, ale se závažnými klinickými následky. Po identifikaci pacienta s vysokým rizikem zlomeniny by mělo následovat osteologické vyšetření, které zahrnuje kromě hodnocení BMD anamnézu, fyzikální vyšetření a laboratorní vyšetření a případně další zobrazovací vyšetření, která jsou nezbytná k vyloučení sekundární etiologie osteoporózy a jiných metabolických nebo

nádorových onemocnění skeletu. Současně je vhodné vyhodnocení individuální pravděpodobnosti prodělat zlomeninu (FRAX) a identifikovat všechny další relevantní klinické faktory, které mohou ovlivnit léčbu (např. nutriční deficity). Vzhledem k rozsahu problematiky je nezbytné, aby management osteoporózy zajišťovali lékaři různých specializací ve spolupráci s pracovišti klinické osteologie. Včasná identifikace a intervence u pacientů s vysokým rizikem zlomeniny je klíčová pro snížení zátěže zlomeninami.

LITERATURA

- World Health Organisation (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser, 1994/01/01 edn, 1-129.
- Svedbom A, Borgström F, Hernlund E, et al. Quality of life after hip, vertebral, and distal forearm fragility fractures measured using the EQ-5D-3L, EQ-VAS, and time-trade-off: results from the ICUIROS. *Qual Life Res.* 2018;27:707-716.
- Johansson H, Siggeirsdóttir K, Harvey NC, et al. Imminent risk of fracture after fracture. *Osteoporos Int.* 2017;28:775-780.
- Tran T, Bliuc D, Hansen L, et al. Persistence of excess mortality following individual non-hip fractures: a relative survival analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3205-3214.
- Johnell O, Kanis J Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(Suppl 2):S3-7.
- Warriner AH, Patkar NM, et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:46-53.
- Oden A, McCloskey EV, Kanis JA, et al. Burden of high fracture probability worldwide: secular increases 2010-2040. *Osteoporos Int.* 2015; 26:2243-2248.
- Kanis JA, Norton N, Harvey NC, et al. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos.* 2021;16:82.
- Willers C, Norton N, Harvey NC, et al. Osteoporosis in Europe: a compendium of country-specific reports. *Archives of Osteoporosis.* 2022;17:23.
- Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2019 Jan;30(1):3-44.
- Štěpán J. Osteoporóza a metabolická onemocnění skeletu. In: *Revmatologie*. Eds.: Pavelka K, Vencovský J, Horák P, Šenolt L, Mann H, Štěpán J a kol. 2. aktualizované a rozšířené vydání 2018; 600-601.
- Pepe J, Body JJ, Hadji P, et al. Osteoporosis in Premenopausal Women: A Clinical Narrative Review by the ECTS and the IOF. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020; 1;105(8):dgaa306.
- Goetz TG, Nair N, Shiao S, et al. In premenopausal women with idiopathic osteoporosis, lower bone formation rate is associated with higher body fat and higher IGF-1. *Osteoporos Int.* 2022; 33(3):659-672.
- Lewiecki EM. Evaluating Patients for Secondary Causes of Osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2022 Feb;20(1):1-12.
- Laurent MR, Goemaere S, Verroken C et al. Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis in Adults: Consensus Recommendations From the Belgian Bone Club. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jun 9;13:908727.
- The International Society for Clinical Densitometry (ISCD) official-positions 2019; <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-adult/> (Accessed on July 08, 2019)
- Looker AC, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP, Johnston CC, Jr., Lindsay R (1998) Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int.* 8:468-489.
- Kanis JA, Gluer CC (2000) An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 11:192-202.
- Watts NB (2004) Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *Osteoporos Int.* 15:847-854.
- Jha S, Chapman M, Roszko K. When low bone mineral density and fractures is not osteoporosis. *Current Osteoporosis Reports.* 2019;17(5):324-32.
- Leslie WD, Schousboe JT, Morin SN, et al. (2020) Fracture risk following high-trauma versus low-trauma fracture: a registry-based cohort study. *Osteoporos Int.* 31:1059-1067.
- Kanis J, Johnell O, Laet CD, et al (2004) A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone.* 35:375-382.
- Johansson H, Odén A, McCloskey EV, Kanis JA. Mild morphometric vertebral fractures predict vertebral fractures but not non-vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2014; 25:235-241.
- Kanis JA, Johansson H, Odén A, et al. Characteristics of recurrent fractures. *Osteoporos Int.* 2018;29:1747-1757.
- Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31:1817-1828.
- Starr J, Tay YKD, Shane E. Current Understanding of Epidemiology, Pathophysiology, and Management of Atypical Femur Fractures. *Curr Osteoporos Rep.* 2018 Aug;16(4):519-529.
- Fink HA, Milavetz DL, Palermo L, Nevitt MC, Cauley JA, Genant HK. What proportion of incident radiographic vertebral deformities is clinically diagnosed and vice versa? *J Bone Miner Res.* 2005;20:1216-1222.
- Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, Cooper C, O'Fallon WM, Riggs BL. Vertebral fractures predict subsequent fractures. *Osteoporos Int.* 1999;10:214-221.
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA.* 2001;285:320-323.
- Jang HD, Kim EH, Lee JC, Choi SW, Kim K, Shin BJ. Current concepts in the management of osteoporotic vertebral fractures: a narrative review. *Asian Spine J.* 2020;14:898-909.
- Lewiecki EM. Bone densitometry and vertebral fracture assessment. *Curr Osteoporos Rep.* 2010;8:123-130.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, et al. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1185-1194.
- Kanis JA, Johnell O, Odén A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten-year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:989-995.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, et al. The use of clinical risk factors enhances the performance of BMD in the prediction of hip and osteoporotic fractures in men and women. *Osteoporos Int.* 2007;18(8):1033-1046.
- Leslie WD, Lix LM, Johansson H, et al. Spine-hip discordance and fracture risk assessment: a physician-friendly FRAX enhancement. *Osteoporos Int.* 2011;22:839-847.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Guidance for the adjustment of FRAX according to the dose of glucocorticoids. *Osteoporos Int.* 2011;22(3):809-16.
- Masud T, Binkley N, Boonen S, Hannan MT. Official Positions for FRAX® clinical regarding falls and frailty: can falls and frailty be used in FRAX®? From Joint Official Positions Development Conference of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. *J Clin Densitom.* 2011;14:194-204.
- Leslie WD, Johansson H, McCloskey EV, Harvey NC, Kanis JA, Hans D. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Mineral Res.* 2018;33:1923-1930.
- Kanis JA, Johansson H, Harvey NC, et al. Adjusting conventional FRAX estimates of fracture probability according to the recency of sentinel fractures. *Osteoporos Int.* 2020;31:1817-1828.
- Gregson CL, Armstrong DJ, Bowden J, et al. UK clinical guideline for the prevention and treatment of osteoporosis. *Arch Osteoporos.* 2022 Apr 5;17(1):58.
- Laet C, Kanis J, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16:1330-1338.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029-1037.
- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Mineral Research.* 2004;19:893-899.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155-162.
- Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int.* 2005;16:737-742.
- Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis update. *Bone* 2020; 137:115457.
- de Laet C, Kanis JA, Oden A, et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2005;16(11):1330-1338.
- Vilaca T, Schini M, Harnan S, et al. The risk of hip and non-vertebral fractures in type 1 and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis update. *Bone.* 2020;137:115457.

49. Li G, Compston JE, Leslie WD, et al. Relationship between obesity and risk of major osteoporotic fracture in postmenopausal women: taking frailty into consideration. *J Bone Miner Res.* 2020;35(12):2355-62.
50. Prevention CfDCa. Timed Up & Go (TUG). Centers for Disease Control and Prevention. 2017. https://www.cdc.gov/steady/pdf/TUG_test-print.pdf. Accessed June 19, 2021.
51. Centers for Disease Control and Prevention. 30-Second Chair Stand. Centers for Disease Control and Prevention, 2017. <https://www.cdc.gov/steady/pdf/STEADI-Assessment-30Sec-508.pdf>. Accessed June 19, 2021.
52. Yee XS, Ng YS, Allen JC, Latib A, Tay EL, Abu Bakar HM, Ho CYJ, Koh WCC, Kwek HHT, Tay L. Performance on sit-to-stand tests in relation to measures of functional fitness and sarcopenia diagnosis in community-dwelling older adults. *Eur Rev Aging Phys Act.* 2021;18(1):1.
53. Lusardi MM, Fritz S, Middleton A, et al. Determining risk of falls in community dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis using posttest probability. *J Geriatr Phys Ther.* 2017;40(1):1-36.
54. Applebaum EV, Breton D, Feng ZW, et al. Modified 30-second Sit to Stand test predicts falls in a cohort of institutionalized older veterans. *PLoS One.* 2017;12(5):e0176946.
55. Pikner R, Palička V, Rosa J et al. Markery kostního obratu u osteoporózy: společné stanovisko k jejich využití Společnosti pro metabolická onemocnění skeletu České lékařské společnosti J. E. Purkyně (SMOS ČLS JEP) a České společnosti klinické biochemie České lékařské společnosti J. E. Purkyně (ČSKB ČLS JEP). *Clin Osteol.* 2020; 25(2):65-82.
56. Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res.* 1998;13:1431-143
57. Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res.* 2003;18:1051-1056
58. Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 2005;20(6):962-970.
59. Cohen A, Hostyk J, Baugh EH, et al. Whole exome sequencing reveals potentially pathogenic variants in a small subset of premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *Bone.* 2022; 154:116253.
60. Stürznickel J, Rolvien T, Delsmann A, et al. Clinical Phenotype and Relevance of LRP5 and LRP6 Variants in Patients With Early-Onset Osteoporosis (EOOP). *J Bone Miner Res.* 2021; 36(2):271-282.
61. Mortier GR, Cohn DH, Cormier-Daire V, et al. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2019 revision. *Am J Med Genet A.* 2019; 179(12):2393-2419.
62. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.* 2012; 23(12):2735-48.
63. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, et al. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137-48.
64. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2014;25(10):2359-81.
65. Ferrari S, Bianchi ML, Eisman JA, et al. IOF Committee of Scientific Advisors Working Group on Osteoporosis Pathophysiology. Osteoporosis in young adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Osteoporos Int.* 2012; 23(12):2735-48.

Vzdělávejte se on-line a získejte kredity

SOLEN MEDICAL EDUCATION

ON-LINE KURZ **Závratě 4**



ODBORNÝ PROGRAM

- **Klinický obraz nejčastějších závratí v ordinaci PL** – doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
- **Algoritmus vyšetření závrativého pacienta** – MUDr. Michaela Danková
- **Benigní paroxysmální polohové vertigo – nejčastější závrať v ordinaci** – doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.
- **Vyšetření pacienta se závratí** – MUDr. Michaela Danková, doc. PhDr. Ondřej Čákr, Ph.D.

Registrace je ZDARMA

Po zhlédnutí 80 % odborného programu vám bude certifikát zaslán na e-mail, který jste uvedli při registraci.

Počet kreditů 3

Kurz je ohodnocen kredity v rámci celoživotního postgraduálního vzdělávání dle Stavovského předpisu ČLK č. 16.

TERMÍN:

březen až prosinec 2023
dostupný na online.solen.cz
nebo www.jaknavertigo.cz

ODBORNÝ GARANT:

doc. MUDr. Jaroslav Jeřábek, CSc.
Neurootologické centrum
1. a 2. LF UK v Praze FN Motol, Praha

DÉLKA KURZU: 135 min.

POŘADATEL:

SOLEN, s. r. o.

KONTAKTNÍ OSOBA:

Mgr. Vendula Pávková,
+420 777 714 679, pavkova@solen.cz
online.solen.cz

www.jaknavertigo.cz ↓



PARTNER KURZU



MEDIÁLNÍ PARTNEŘI



Dočasná oběhová nestabilita způsobená TIPS

David Schneider, Vladimír Kojecký

Interní oddělení, Krajská nemocnice Tomáše Bati ve Zlíně

Varikózní krvácení do gastrointestinálního traktu jako komplikace portální hypertenze je urgentní život ohrožující stav. Po selhání farmakologické a endoskopické léčby je indikováno zavedení transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS), která může přinést nezanedbatelné komplikace. Raritní komplikací je migrace spojky do srdce s rizikem perforace pravostranných oddílů či poškození trikuspidální chlopně. V některých případech však nemusí způsobovat žádné obtíže. Extrakce je možná perkutánní či chirurgickou cestou. Alternativou u polymorbidních pacientů je ponechání migrovaného stentu v srdci. Volba optimálního postupu vyžaduje mezioborovou spolupráci.

Klíčová slova: endoskopická ligace, jícnové varixy, migrace stentu, portální hypertenze, TIPS, trikuspidální regurgitace, varikózní krvácení.

Transient hemodynamic instability caused by TIPS

Variceal bleeding belongs to the one of the complications of portal hypertension and is a life-threatening condition. A transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) is indicated in case of failure of the pharmacological and endoscopic therapy, even if it is associated with complications. Stent migration to the heart, is a rare event which may cause perforation of the right cardiac chambers or damage to the tricuspid valve. However, it may not be a problem in some cases. There are two approaches to extraction – percutaneous or surgical. Leaving the stent in situ is possible, especially in polymorbid patients. Choosing an optimal approach often requires interdisciplinary cooperation.

Key words: endoscopic ligation, oesophageal varices, portal hypertension, stent migration, TIPS, tricuspid regurgitation, variceal bleeding.

Úvod

Varikózní krvácení při portální hypertenzi bezprostředně ohrožuje nemocného na životě (1). Dojde k němu pouze u cca jedné třetiny osob s cirhózou. Pokud vznikne, má až 20% mortalitu. U 70 % přeživších během prvního roku recidivuje (2). Cílem léčby je nejen hemodynamická stabilizace a kontrola krvácení, ale také jeho prevence (1).

Úspěšnost endoskopického ošetření varikózního krvácení je udávána mezi 85–95 % pro ligaci a 74–95 % pro sklerotizaci. Riziko recidivy krvácení po obou se pohybuje kolem 8–12 % (3). TIPS (transjugulární intrahepatální portosystémový shunt) je indikován v léčbě akutního varikózního krvácení, pokud předchází farmakologickou a endoskopickou léčbou nelze dosáhnout efektivní hemostázy. Mezi další indikace TIPS patří vzácný Budd-Chiariho syndrom, opakované epizody krvácení i přes úspěšnou akutní endoskopickou a vazoaktivní léčbu či refrakterní ascites (4). K celosvětovému rozšíření TIPS došlo v 90. letech 20. století, ačkoli

první vytvořený shunt byl dokumentován již v roce 1982 (Colapinto a kol.) (4). V současnosti se používají k implantaci moderní stentgrafty. Jedná se o kovové stenty potažené umělým biokompatibilním materiálem, např. ePTFE (expanded polytetrafluoroethylen) (5).

Samotný výkon má ze své povahy a náročnosti nezanedbatelné riziko komplikací. Může dojít k poranění anatomických struktur při zavádění či možný rozvoj encefalopatie a fatálního jaterního selhání po úspěšné implantaci. Lokálně může docházet ke stenóze či trombóze spojky. Tyto komplikace jsou však ve většině případů poměrně dobře řešitelné endovaskulárně. Raritně se vyskytuje infekce TIPS – „endotipstitida“ (6). V malém procentu případů může také dojít k vycestování spojky z místa implantace do srdce (7).

Prezentujeme kazuistiku nemocné s varikózním krvácením do gastrointestinálního traktu (GIT) řešeným zavedením TIPS, u které došlo následně právě k migraci spojky do pravé komory srdeční.

Kazuistika

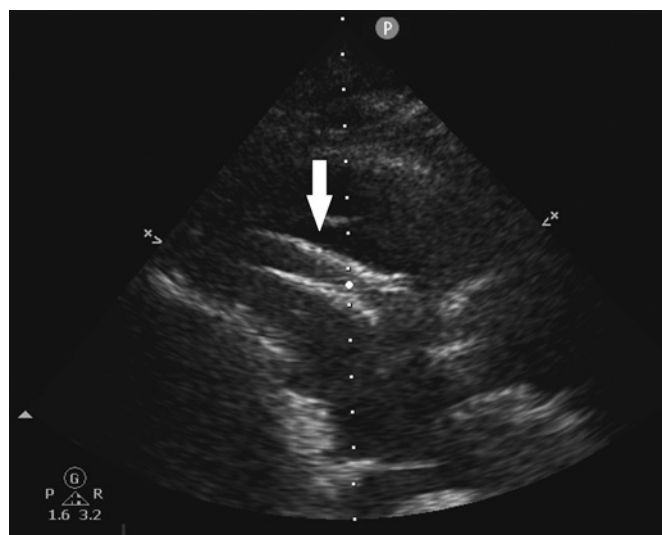
Jednasedmdesátiletá žena byla přijata na interní oddělení pro celkovou slabost a neschopnost perorálního příjmu stravy a tekutin. Nemocná měla již dříve diagnostikovanou jaterní cirhózu (funkčně Child-Pugh A) na podkladě nealkoholové steatohepatitidy (NASH) a v minulosti podstoupila dvakrát ligaci velkých jícnových varixů pro akutní varikózní krvácení. Při přijetí byl v objektivním nálezu patrný ikterus zejména na kůži a sklérách, hepatomegalie. Ascites přítomen nebyl, per rectum byla zjištěna černá stolice, která však byla barvou přisuzována užívání preparátu železa. V laboratorním nálezu dominovala hyponatremie (130 mmol/l), hyperkalemie (5,7 mmol/l), v krevním obraze normocytární normochromní anémie (114 g/l), trombocytopenie (79 tisíc). Krátce po přijetí se u pacientky objevila hemateméza. Při endoskopii bylo nalezeno aktivní krvácení z jícnových varixů. Endoskopista je ligoval s bezprostřední hemostázou. Nicméně u pacientky trvale odcházela meléna, později až charakteru enterorhagie. Laboratorně i přes hemosubstituci progredovala anémie, narůstala hodnota laktátu. Byla tedy provedena kontrolní gastroskopie, kde nebyly nalezeny známky aktivního krvácení. Zvažovali jsme zdroj krvácení v jiné etáži gastrointestinálního traktu (GIT). Na CT angiografii aorty však nebyl prokázán únik kontrastní látky nikde v GIT. Po návratu z CT se stav nemocné rychle zhoršil. Došlo k rozvoji hypotenze, šokového stavu s poruchou vědomí provázeného masivní enterorhagií a hematemézou.

Pacientku se podařilo hraničně hemodynamicky stabilizovat četnými krevními převody, následně byla opakována gastroskopie. Opět bylo nalezeno aktivní krvácení z jícnových varixů v místě provedené ligace. Endoskopista učinil pokus o hemostázu sklerotizací ethoxysklerolem, avšak neúspěšně. Danišův jícnový stent nebyl k dispozici. Proto jsme volili, jako ultimum refugium, tamponádu balónkovou sondou. Efekt byl okamžitý. Jelikož se jednalo o nemocnou s dosud dobrou kvalitou života, dlouhodobou adherencí k léčbě a nebyla přítomna významná jaterní

dysfunkce, pacientka byla přeložena na jiné pracoviště k zavedení TIPS. Implantovány byly celkem 2 stentgrafty, bezprostředně dobře funkční.

V odstupu tří dnů od zavedení TIPS došlo u pacientky opět k rozvoji symptomatické hypotenze. Klinicky byly přítomny známky tkáňové hypoperfuze. Diferenciálně diagnosticky jsme zvažovali recidivu krvácení do zažívacího traktu, gastroskopický nálezn byl však negativní. Pátrali jsme proto po jiných příčinách šoku a hemodynamické nestability mimo krvácení. Při echokardiografii byla k našemu překvapení nalezena v pravé komoře hyperechogenní trubcovitá struktura (Obr. 1). S ohledem na recentní zavedení TIPS bylo pomýšleno primárně na migraci jedné ze spojek. Kontrolní RTG snímek hrudníku naše podezření potvrdil. Echokardiograficky nebyla prokázána mechanická komplikace ve smyslu perforace síňového či komorového septa či srdeční dutiny. Funkce obou srdečních komor byla normální. Jedinou patologií byla lehká až středně těžká trikuspidální regurgitace. Nabízela se souvislost regur-

Obr. 1. ECHO s nálezem hyperechogenní trubcovité struktury



Obr. 2. CT snímek s nálezem TIPS v pravé komoře



gitace s přítomností stentu, neboť jeho proximální pól byl v těsném kontaktu s trikuspidální chlopní a regurgitace probíhala okolo stentu.

K vyloučení případných intrahepatálních komplikací a posouzení možnosti nové implantace TIPS jsme doplnili CT angiografii aorty. Další stentgraft byl nadále přítomen na svém místě mezi v. portae a vv. hepaticae. Druhý se nacházel v pravé komoře (Obr. 2). Během vyšetření hypotenze postupně spontánně vymizela a nemocná byla už dále oběhově stabilní. Vzhledem k průběhu mohla být přechodná hypotenze způsobena pohybem stentu v komoře s dočasnou trikuspidální regurgitací, než došlo k jeho dalšímu posunu a fixaci v komoře.

Zvažovali jsme extrakci TIPS. Po posouzení náročnosti možných způsobů, celkového stavu a biologických rezerv pacientky, t. č. již značně snížených dlouhou zatěžující hospitalizací, bylo multidisciplinárním týmem kardiochirurg / intervenční radiolog rozhodnuto o konzervativním postupu. Další průběh hospitalizace byl již bez komplikací a nemocná byla po téměř měsíci propuštěna. Od zavedení TIPS varikózní krvácení nerecidivovalo. Pacientka je sledována, v odstupu 6 měsíců od příhody je bez obtíží i přes trvalou přítomnost TIPS v pravé komoře.

Diskuze

Léčba akutního krvácení z jícnových varixů je jednou z mnoha indikací TIPS. Principiálně se jedná o vytvoření umělé spojky mezi portálním (intrahepatální větví v. portae) a systémovým oběhem (vv. hepaticae) (8). Jedná se o technicky náročný výkon s rizikem nezanedbatelných komplikací. Jejich četnost však nepřevyšuje 5 %. Preferenčně je TIPS zaváděn elektivně, neboť akutní implantace spojky je zatížena vyšší postprocedurální mortalitou (9).

Mezi periprocedurální komplikace TIPS patří poranění cév, srdce a žlučových cest při samotné implantaci (9). Jako první je třeba zmínit poranění a. carotis communis při iniciálním zajišťování přístupu do v. jugularis interna. S použitím ultrasonografie lze toto riziko prakticky eliminovat. Perforace pravé síně zavedeným instrumentáři s rozvojem srdeční tamponády je život ohrožující komplikací, ke které naštěstí dochází v méně než v 1 % případů. Mělo by se na ni myslet při každé periprocedurální hypotenzii. Vyžaduje urgentní řešení, a to perikardiální punkci k detamponádě s následným kardiochirurgickým uzávěrem defektu (10). Dále může dojít k perforaci v. portae, případně laceraci jater při zajišťování přístupu do portálního řečiště. K těmto komplikacím dochází v méně než 0,5 % případů. Pokud se objeví, často je provází život ohrožující masivní krvácení. Poranění a. hepatica propria se vyskytuje v méně než 1 % prováděných výkonů. Samotná punkce tepny nemusí mít klinický dopad. Problém však nastává ve chvíli, kdy je po punkci celý katétr zaveden do jaterní tepny a vznikne komunikace mezi tepnou a žílou. V tomto případě je nutné provést pečlivou embolizaci vytvořeného kanálu tak, aby nedošlo k současné embolizaci jaterní tepny (9). Poranění žlučových cest může vést k vytvoření fistuly mezi TIPS a žlučovými cestami. Přetrvávající komunikace pak způsobuje opakované sepse, případně vede ke stenóze či obstrukci stentu, eventuálně obstrukci žlučových cest (11, 12). Další periprocedurální komplikací je špatné umístění stentu intervenčním radiologem, které lze řešit implantací druhého „tandemového stentu“ tak, aby došlo k pokrytí celého umělé vytvořeného kanálu (9).

Zavedením TIPS možné problémy nekončí. Nejčastější postprocedurální komplikací je jaterní encefalopatie. V literatuře se uvádí vznik nové jaterní encefalopatie či progresse stávající u třetiny pacientů podstupujících TIPS (13). Potenciálně fatální může být časný rozvoj akutního jaterního selhání, které je způsobené snížením průtoku krve játry přes portální žílu. Terapeutickou metodou volby je v tomto případě zúžení „průsvitu“ stentu, případně kompletní uzávěr TIPS (14). Lokálně může dojít k dysfunkci spojky při její stenóze či kompletní obstrukci. Stenóza se může manifestovat recidivou portální hypertenze a je dobře řešitelná balónkovou angioplastikou (14). Obstrukce spojky je způsobena trombózou, jež se vyskytuje cca v 5 % případů. Častěji ji pozorujeme při použití bare-metal stentu, vzácně při implantaci stentgraftu. Dalším důvodem vzniku trombózy může být špatné umístění stentu v jaterním parenchymu či komunikace mezi TIPS a žlučovými cestami (9, 12). Řešením je pak mechanická trombektomie katetrem, případně lokální trombolýza. Extrémně vzácná je infekce TIPS – „endotipsitida“. Definována je přítomností horeček a perzistujícími bakteremií spolu s nálezem obstrukce spojky či přítomností vegetací v místě spojky. Endotipsitida je rovněž pravděpodobná při perzistující bakteremii po vyloučení všech ostatních možných zdrojů infekce. Léčba spočívá v podávání antibiotik ve vysokých dávkách, neboť extrakce infikovaného stentu většinou není možná (6).

Raritní, avšak dobře popsanou komplikací je migrace stentu, zejména centrálně do srdečních dutin (9). Přítomnost stentu v pravostranných srdečních oddílech je potenciálně život ohrožujícím stavem. Hlavní riziko představuje perforace srdečních dutin s následnou tamponádou a rozvojem obstrukčního šoku (15). Popisovány jsou rovněž případy perforace interatriálního septa se vznikem levoprávého zkratu (15). Již samotná přítomnost stentu v pravé komoře přesahujícího přes trikuspidální chlopně může způsobovat závažnou trikuspidální regurgitaci, nehledě na riziko mechanického poškození závažného aparátu chlopně a samotných cípů. (16).

Při řešení těchto kardiálních komplikací by měla být na prvním místě vždy zvažována možnost perkutánní extrakce intervenčním radiologem pomocí speciálního instrumentária (15). Jedná se však o velmi náročný výkon, jelikož při pohybech srdce může dojít ke snadnému poškození trikuspidální chlopně, perforaci srdeční stěny s tamponádou či vyvolání život ohrožující arytmie (7). Pokud perkutánní extrakce není možná, nebo není úspěšná, nezbyvá než odstranit stent chirurgickou cestou s provedením kardiomie (15). Tento způsob má však extrémní mortalitu (kolem 85 %). Hlavním limitujícím faktorem je jaterní postižení, kvůli kterému pacienti primárně TIPS podstupovali (17). U polymorbidních pacientů nebo u pacientů rizikových je alternativou ponechání stentu in situ v srdci, kde nemusí činit vůbec žádné obtíže. Popisovány jsou případy nemocných, kteří byli s perzistujícím stentem v pravostranných oddílech pravidelně sledováni po dobu 6 let a TIPS jim nečinil žádné potíže (17, 18).

Naše pacientka byla dimitována před 6 měsíci. V rámci pravidelných ambulantních kontrol je po kardiální stránce bez obtíží i přes trvalou přítomnost TIPS v pravé komoře. Zvolený konzervativní postup se tedy jeví prozatím jako optimální.

Závěr

TIPS je účinnou metodou ke snížení portosystémového tlakového gradientu a dosažení efektivní hemostázy, pokud selhaly předchozí postupy. Není však bez rizika. Migrace spojky do srdeč-

ních dutin je komplikací raritní, která nemusí být pro pacienta vždy ohrožující nebo fatální. Potenciální extrakce je zatížena mnohdy výraznou mortalitou. Stanovení optimální strategie vyžaduje mezioborovou spolupráci.

LITERATURA

1. Fejfar T, Vaňásek T, Brůha R, et al. Léčba krvácení v důsledku portální hypertenze při jaterní cirhóze – aktualizace doporučených postupů ČHS ČLS JEP. Gastroent Hepatol. 2017; 71 (2): 105-16. [cit. 2023–01–17] Available from: WWW: <https://www.ces-hep.cz/file/485/varikozni-krvaceni-doporuceni-chs-2017.pdf>.
2. Arun J Sanyal, Jasmohan S Bajaj. Prediction of variceal hemorrhage in patients with cirrhosis. IN: Post TW (ed). UpToDate, Waltham, Massachusetts, 2022. [cit. 2023–01–18] Available from: WWW< https://www.uptodate.com/contents/prediction-of-variceal-hemorrhage-in-patients-with-cirrhosis?sectionName=PREDICTIVE%20FACTORS & search=variceal%20bleeding & topicRef=1254 & anchor=H129709535 & source=see_link#>.
3. Petrasch F, Grothaus J, Mössner J, et al. Differences in bleeding behavior after endoscopic band ligation: a retrospective analysis. BMC Gastroenterol 2010; 10 (5).[cit. 2023–02–02] Available from: DOI<https://doi.org/10.1186/1471-230X-10-5>
4. Fejfar T, Jirkovský V, Šafka V. Transjugulární intrahepatální portosystémová spojka – 15 let v Hradci Králové: retrospektivní analýza 694 nemocných. Čes a Slov Gastroent a Hepatol. 2007;61(4):209-216 [cit. 2023–01–22] Available from: WWW<https://www.cshg.info/cs/clanek/transjugularni-intrahepatalni-portosystemova-spojka-15-let-v-hradci-kralove-retrospektivni-analyza-694-nemocnych-267>
5. Jirkovský V, Hůlek P, Fejfar T, et al. Dysfunkce transjugulární intrahepatální portosystémové spojky (TIPS) a její řešení. Vnitř Lék. 2007;53(2):157-163 [cit. 2023–01–31] Available from: WWW<https://casopisvnitrnilekarstvi.cz/pdfs/vnl/2007/02/10.pdf>
6. Mizrahi M, Adar T, Shouval D, et al. Endotipisitis-persistent infection of transjugular intrahepatic portosystemic shunt: pathogenesis, clinical features and management. Liver Int 2010;30(2):175-83. [cit. 2023–01–30] Available from: DOI<https://doi.org/10.1111/j.1478-3231.2009.02158.x>
7. Suhocký PV, Lungren MP, Kapoor B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt complications: prevention and management. Semin Intervent Radiol. 2015;32(2):123-32.[cit. 2023–01–21] Available from: DOI<https://doi.org/10.1055/s-0035-1549376>
8. Copelan A, Kapoor B, Sands M. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: indications, contraindications, and patient work-up. Semin Intervent Radiol. 2014;31(3):235-42. [cit. 2023–01–18] Available from: DOI <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382790>.
9. Ripamonti R, Ferral H, Alonzo M, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt-related complications and practical solutions. Semin Intervent Radiol. 2006;23(2):165-76. [cit. 2023–01–18] Available from: DOI<https://doi.org/10.1055/s-2006-941447>
10. Asehnoun K, Azoulay D, Andreani P, et al. [Cardiac perforation and tamponade during TIPS placement]. Ann Fr Anesth Reanim 2006;25(8):899-901. [cit. 2023–01–21] Available from: DOI<https://doi.org/10.1016/j.annfar.2006.03.041>
11. Korrapati P, Bidari K, Komanduri S. Biliary Obstruction After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement in a Patient With Budd-Chiari Syndrome. ACG Case Rep J 2015;2(2):101-3. [cit. 2023–01–22] Available from: DOI<https://doi.org/10.14309/crj.2015.18>
12. Kim E, Lee SW, Kim WH, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Occlusion Complicated with Biliary Fistula Successfully Treated with a Stent Graft: A Case Report. Iran J Radiol. 2016;13(1):e28993. [cit. 2023–01–22] Available from: DOI<https://doi.org/10.5812/iranradiol.28993>
13. Madoff DC, Wallace MJ. Reduced stents and stent-grafts for the management of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation. Semin Intervent Radiol. 2005;22(4):316-28. [cit. 2023–01–22] Available from: DOI<https://doi.org/10.1055/s-2005-925558>
14. Liu GP, Zhang MY, Xu R, et al. Acute liver failure and infarction complicating TIPS placement. Radiol Case Rep 2019;14(7):876-9. [cit. 2023–01–22] Available from: DOI<https://doi.org/10.1016/j.radcr.2019.04.013>
15. Wendler C, Shoenberger JM, Mailhot T, et al. Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt (TIPS) Migration to the Heart Diagnosed by Emergency Department Ultrasound. West J Emerg Med 2012;13(6):525-6. [cit. 2023–01–19] Available from: DOI<https://doi.org/10.581/westjem.2012.5.12592>.
16. Khalid MO, Moskovits N, Frankel RA, et al. Venous Stent Migrating to the Right Heart Causing Severe Regurgitation. J Investig Med High Impact Case Rep 2020;8:2324709620974220. [cit. 2023–01–19] Available from: <https://doi.org/10.1177/2324709620974220>.
17. da Silva RF, Arroyo PC, Duca WJ Jr et al: Migration of transjugular intrahepatic portosystemic shunt to the right atrium: complications in the intraoperative period of liver transplantation Transplant Proc, 2008; 10: 3778–80. [cit. 2023–01–22] Available from: DOI< https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2008.06.061>
18. Fehervari I, Szonyi L, Fazakas J, et al. TIPS stent migration into the heart with 6-year follow-up. Ann Transplant 2011;16(2):109-12.[cit. 2023–01–22] Available from: DOI<https://doi.org/10.12659/aot.881873>

PIŠTE JAKO PROFESIONÁL

Zkontrolujte si, jestli ve svých prezentacích, člancích atd. neděláte zbytečné chyby

Ty nejtypičtější jsme pro vás sepsali a vysvětlili na sociálních sítích a našem webu. →

~~COVID-19~~ ~~Covid-19~~

✓ covid-19

V době pandemie covidu-19 došlo k...

~~20-tiletá pacientka~~

~~20-tiletá pacientka~~ ~~20-letá pacientka~~

✓ 20letá pacientka

SOLEN MEDICAL EDUCATION

Komplikácie po podaní mRNA vakcíny proti COVID-19 – kazuistika a krátky prehľad

Ivan Varga¹, Peter Michalka², Jana Poláková Mištinová³

¹Cardio-Integra, s. r. o., Bratislava

²Anesteziologicko-resuscitační oddělení / mezioborová JIP, Nemocnice AGEL Nový Jičín, a. s.

³Národní ústav srdečných a cévných chorób, a. s., Bratislava

Pandémia ochorenia COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) spôsobená koronavírusom SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) zapríčinila milióny úmrtí a mnoho pacientov má po prekonaní akútneho stavu chronické následky. V snahe o zastavenie šírenia vírusu boli vyvinuté viaceré očkovacie látky, ktoré však majú potenciálne vážne nežiaduce účinky. Prezentujeme kazuistiku pacienta s akútnymi (myokarditída, exacerbácia bronchiálnej astmy) aj dlhodobými (syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie – POTS) komplikáciami po očkovaní druhou dávkou mRNA vakcíny BNT162b2 (Comirnaty®). Liečba pozostáva z režimových opatrení, početnej farmakoterapie (metoprolol, ivabradín, kortikosteroidy, antihistaminiká, antiflogistiká, bronchodilatanciá) a viacerých nutraceutík (extrakt z borovice prímorskej, kvercetín, vitamíny, horčík, fosfatidylcholín). V diskusii analyzujeme povakcinačné poškodenie a prinášame krátky prehľad z aktuálnej literatúry.

Kľúčové slová: astma, COVID-19, myokarditída, nutraceutiká, očkovanie, POTS.

Complications after administration of mRNA vaccine against COVID-19 – case report and short review

The pandemic of the disease COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) caused by the SARS-CoV-2 coronavirus (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) resulted in millions of deaths and many patients have chronic consequences after overcoming the acute condition. Several vaccines have been developed in an effort to stop the spread of the virus, but they have potentially serious adverse effects. We present a case report of a patient with acute (myocarditis, exacerbation of bronchial asthma) and long-term (postural orthostatic tachycardia syndrome – POTS) complications after vaccination with the second dose of mRNA vaccine BNT162b2 (Comirnaty®). Treatment consists of regimen measures, numerous pharmacotherapy (metoprolol, ivabradine, corticosteroids, antihistamines, antiphlogistics, bronchodilators) and several nutraceuticals (maritime pine bark extract, quercetin, vitamins, magnesium, phosphatidylcholine). In the discussion, we analyze post-vaccination injury and present a short review of the current literature.

Key words: asthma, COVID-19, myocarditis, nutraceuticals, vaccination, POTS.

Úvod

Pandémii ochorenia COVID-19 (COronaVirus Disease 2019) spôsobenej novým druhom koronavírusu SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) podľahlo celosvetovo už viac ako 6 miliónov ľudí (1). V snahe zastaviť šírenie vírusu a dosiahnuť tzv. kolektívnu imunitu boli vyvinuté očkovacie látky, z ktorých viaceré preukázali viac ako 90 % účinnosť v prevencii symptomatických

prípadov COVID-19. Najčastejšie používané vakcíny indukujú tvorbu tzv. hrotového proteínu (väzbového proteínu vírusu) v tele človeka na základe informácie z geneticky modifikovaného adenovírusu (vektorové vakcíny) alebo mediátorovej ribonukleovej kyseliny (mRNA) obalenej v lipidových nanočasticiach (mRNA vakcíny) (2). Preparáty na báze mRNA sú všeobecne považované za účinnejšie a bezpečnejšie (3). Po ich podaní dochádza k vzniku protilátok proti hrotovému („spi-

ke“) proteínu, ktorý je syntetizovaný rôznymi tkanivami v závislosti od distribúcie nanočastíc v organizme.

V literatúre sa však objavuje čoraz viac správ o poškodeniach, ktoré sú dôsledkami pôsobenia „spike“ proteínu (prípadne ďalších látok vo vakcíne), bez nutnej prítomnosti kompletného vírusu SARS-CoV-2 (4–6). Hrotový proteín má totiž vlastnosti silného toxínu s potenciálom vzniku trombotických príhod, autoimunitných, neurodegeneratívnych a ďalších ochorení. Hovoríme o povakcinačnom syndróme, ktorý v mnohom pripomína tzv. pokovidový syndróm – dlhodobé zdravotné komplikácie po prekonaní COVID-19 (7, 8). Pokovidový syndróm charakterizuje pretrvávajúca únava, bolesti na hrudi, palpácie, zhoršenie mentálnych funkcií, cefalea, artralgie, myalgie, poruchy chuti a čuchu, hematologické a gastrointestinálne ťažkosti (9). Jednou z príčin symptómov môže byť dysfunkcia autonómneho nervového systému, ktorá vedie k rozvoju syndrómu posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS) (10). Ďalšou príčinou je pravdepodobne zvýšená hladina cirkulujúcich aktivovaných monocytov s vysokým obsahom hrotového proteínu a pokračujúcou produkciou cytokínov (11).

V práci prinášame kazuistiku pacienta so vznikom bezprostredných i dlhodobých kardiálnych a respiračných ťažkostí po očkovaní mRNA vakcínou Comirnaty® (známej aj pod označením BNT162b2) od spoločnosti Pfizer/BioNTech. V diskusii analyzujeme problematiku z pohľadu aktuálnych poznatkov s poukázaním na potenciálny prínos nutraceutík.

Kazuistika

26ročný pacient kontaktoval začiatkom júla 2021 pneumológa pre dyspnoe sprevádzané slabosťou a závratmi, subfebrilitu a doma nameraný pokles saturácie krvi kyslíkom na 88 %. Ťažkosti sa rozvinuli 3 dni po očkovaní 2. dávkou vakcíny Comirnaty® (po 1. dávke začiatkom júna

mal iba lokálnu reakciu v mieste vpichu). V minulosti bol sledovaný pre bronchiálnu astmu, ktorá bola dlhodobou v remisii a nevyžadovala lieky kontrolnej terapie (len príležitostnú inhaláciu salbutamolu). V anamnéze má polyvalentnú alergiu (peľ tráv, korenie, orechy, tropické ovocie, sója) aj s anafylaktickými reakciami (napr. po hyposenzibilizačnej špecifickej imunoterapii) a závažnú bradykardiu po podaní tiopentalu pri operácii menisku ľavého kolena. Prekonal opakované zranenia členkov v súvislosti s intenzívnym rekreačným športovaním (futbal) a má známu heparínom indukovanú trombocytopeniu. Test PCR (polymerase chain reaction) na ochorenie COVID-19 bol opakovane negatívny, iné komorbidity alebo abúzy návykových látok neboli prítomné. Žije s rodinou, v období nástupu ťažkostí má ročného syna a vykonáva administratívnu prácu. Rodinná anamnéza je až na liečenú arteriálnu hypertenziu u starých rodičov negatívna v zmysle kardio-respiračných ochorení.

Pneumológ stav zhodnotil ako exacerbáciu bronchiálnej astmy. Inicovaná bola pravidelná bronchodilatačná liečba (budezonid a formoterol) spolu s preriečením moxifloxacinom, ktoré viedli k parciálnemu zlepšeniu zdravotného stavu. Vyšetrenie pľúc počítačovou tomografiou (CT) bolo bez nálezu intersticiálnej pneumopatie, spirometria potvrdila periférnu obštrukciu ľahkého stupňa (vitálna kapacita pľúc, Tifenneauov index aj pulzoximetria boli v norme). S cieľom potlačenia autoimunitnej reakcie bola začatá liečba prednizónom v dávke 20 mg denne s jej znížením o polovicu každých 10 dní (Tab. 1).

Po vysadení prednizónu sa stav pacienta v septembri významne zhoršil, k dyspnoe sa pridali občasnú ľavostrannú bolesť na hrudníku (nemali charakter stenokardií), palpácie a progredujúca intolerancia fyzickej námahy. Laboratórnou analýzou sme nezistili zvýšenie kardiomarkerov, zápalových alebo protrombotických parametrov. Iné hodnoty boli tiež opakovane v referenčnom rozmedzí, až na hypovitaminózu

Tab. 1. Klinický priebeh ochorenia (ďalšie informácie sú uvedené v texte)

Obdobie	Symptomatológia	Vyšetrenia	Terapia
07/2021 2. Comirnaty	subfebrilita, závraty, dyspnoe, potenie, ľavostranné torakalgie	Spirometria: periférna obštrukcia ľahkého stupňa MEF 25/50 – 60/66 %	moxifloxacin budesonid / formoterol prednizón ↓ á 10 dní
09 – 10/2021	intolerancia minimálnej námahy, bolestivé vnímanie zvýšenej SF – ľavostranné torakalgie, potenie, presynkopy	MR srdca: hypokinéza bočnej steny ľavej komory, pozitívny LGE, bez edému 24h-EKG: SF 55-81-135' bez nočného poklesu SF Ortostatický test: po 2 min potenie, závrat, SF 127'	tiotropium, budezonid prednizón, meloxicam, metoprolol, ivabradín, pantoprazol, bilastín extrakt z BPm, fosfatidylcholín kvercetín, ASA
11/2021	postupná regresia symptómov iniciácia domáceho tréningu	MR-mozgu: malý venózný angióm Imunoalergologické: elevácia CD3+ T-ly* Ortostatický test: po 7,5 min potenie, závrat, SF 115' 24h-EKG: SF 39-70-132' nočný pokles SF	ako v 09 – 10/2021 (okrem pantoprazolu), so znižovaním dávok + famotidín, CoQ10, vitamín K ₂ /D ₃ , Mg/ vitamín B ₆
01/2022	zlepšenie stavu o 70 % závraty minimálne, torakalgie v regresii	Ortostatický test: po 10 min iba mierne ťažkosti, SF 102'	tiotropium, budezonid metoprolol, ivabradín, meloxicam, bilastín vitamín K ₂ /D ₃ a MgB ₆
02/2022 COVID-19	paroxysmy dyspnoe, intolerancia námahy, slabosť, torakalgie	Spirometria: periférna obštrukcia ťažkého stupňa MEF 25/50 – 49 % HRCT pľúc: intersticiálne abnormality (okrsky GGO)	ako v 01/2022 + prednizón, omeprazol kvercetín, extrakt z BPm

ASA – kyselina acetylsalicylová, BPm – borovica prímorská, CoQ10 – koenzým Q10, COVID-19 – CoronaVirus Disease 2019, EKG – elektrokardiogram, GGO – zatiene charakteru mliečného skla, HRCT – počítačová tomografia s vysokým rozlíšením, LGE – neskoré vysycovanie gadolína, MEF – maximálny výdychový prietok, MR – magnetická rezonancia, SF – srdcová frekvencia, T-ly – T-lymfocyty. *laboratórna analýza bola realizovaná pri liečbe prednizónom (10 mg denne)

Tab. 2. Laboratórna analýza

Krvný obraz			Imunológia		
parameter	hodnota	norma	parameter	hodnota	norma
leukocyty (10 ⁹ /l)	8,04	4 – 10	fagocyt. aktivita (%)	80,4	75,6 – 100
neutrofil	4,69	1,8 – 7,7	r. v. spontánne	1,01	0,44 – 1,14
lymfocyty	2,63	0,8 – 4	r. v. stimulované	5,12	3,28 – 7,35
eozinofily	0,18	0,05 – 0,5	r. v. index	5,07	4,72 – 9,78
bazofily	0,03	0,0 – 0,1	lymfocyty (10 ⁹ /l)	3,17	0,8 – 4,0
monocyty	0,51	0,08 – 1,2	CD3+ T-ly (%)*	88,02	64 – 85
erytrocyty (10 ¹² /l)	4,74	4,0 – 5,9	CD3+ T-ly (10 ⁹ /l)*	2,79	1,1 – 2,3
hemoglobín (g/l)	145	135 – 176	CD3+CD4+ T-ly (%)	52,51	34 – 57
hematokrit	0,43	0,4 – 0,52	CD3+CD4+ T-ly(10 ⁹ /l)*	1,66	0,6 – 1,4
trombocyty (10 ⁹ /l)	271	150 – 400	CD3+CD8+ T-ly (%)	32,14	16 – 36
Koagulácia a zápalové markery			CD3+CD8+ T-ly(10 ⁹ /l)*	1,02	0,3 – 0,9
INR	0,96	0,8 – 1,2	pomer CD4/CD8	1,63	1,1 – 2,9
aPTT (s)	28,72	23,2 – 35,2	B-ly (%)*	6,74	7 – 18
fibrinogén (g/l)	2,04	1,8 – 4,0	B-ly (10 ⁹ /l)	0,21	0,1 – 0,5
D-dimér (mgFEU/l)	0,21	0 – 0,5	NK-bunky (%)	5,18	5 – 24
CRP (mg/l)	2,77	0 – 5	NK-bunky (10 ⁹ /l)	0,16	0,1 – 0,5
IL-6 (pg/ml)	1,68	0 – 7	CH50 (IU/ml)	57,44	41 – 95
Kardiomarkery			AH50 (h. j.)*	133,0	70 – 130
hs-TnT (pg/ml)	7,13	0,0 – 24,9	<i>Autoprotiľátky</i>		
myoglobín (ng/ml)	33,7	28,0 – 72,0	ANA	negat.	–
CK (μkat/l)	2,77	0,1 – 3,3	ANCA	negat.	–
NTproBNP (pg/ml)	38,21	0,0 – 125	Anti-priečne pr. sval	negat.	–
Biochémia			anti-myokard	negat.	–
glukóza (mmol/l)	4,83	4,11 – 5,89	anti-ach. rc. (nmol/l)	< 0,25	< 0,45
Na (mmol/l)	142	136 – 146	<i>Antifosfolipidové protiľátky</i>		
K (mmol/l)	4,38	3,5 – 5,1	ACLA skr. (kIU/l)	1,6	0–10
Cl (mmol/l)	103	98 – 110	ACLA IgG (GP1-kIU/l)	1,94	0–12
urea (mmol/l)	4,2	2,76 – 8,07	ACLA IgM (MP1-kIU/l)	1,41	0–12
kreatinín (μmol/l)	93,6	44 – 115	anti-β2 g. s. (kIU/l)	2,65	0–10
albumín (g/l)	42,6	35 – 55	anti-β2 GPI IgG (kIU/l)	1,39	< 5
bilirubín (μmol/l)	< 2,5	0,0 – 21,0	anti-β2 GPI IgM (kIU/l)	0,75	< 5
kys. močová (μmol/l)	358	200 – 420	Hormóny a vitamíny		
AST (μkat/l)	0,44	0,1 – 0,85	<i>katecholamíny v moči</i>		
ALT (μkat/l)	0,52	0,2 – 0,8	Nor/Kr (μmol/mol)	9,49	11 – 27
GMT (μkat/l)	0,56	0,18 – 1,02	Adr/Kr (μmol/mol)	0,89	2,5 – 6,2
ALP (μkat/l)	1,56	0,67 – 2,17	Dop/Kr (μmol/mol)	84,27	97 – 242
cholesterol (mmol/l)*	6,52	3,8 – 5,2	<i>katecholamíny v plazme</i>		
LDL (mmol/l)*	4,39	0,0 – 4,0	Mnf. voľný (nmol/l)	0,02	–
HDL (mmol/l)	1,03	0,78 – 1,82	Nmf. voľný (nmol/l)	0,39	–
TAG (mmol/l)	2,08	0,6 – 2,2	vitamín D (ng/ml)*	22,8	30,0 – 80,0

*patologické hodnoty; komentár v texte článku.

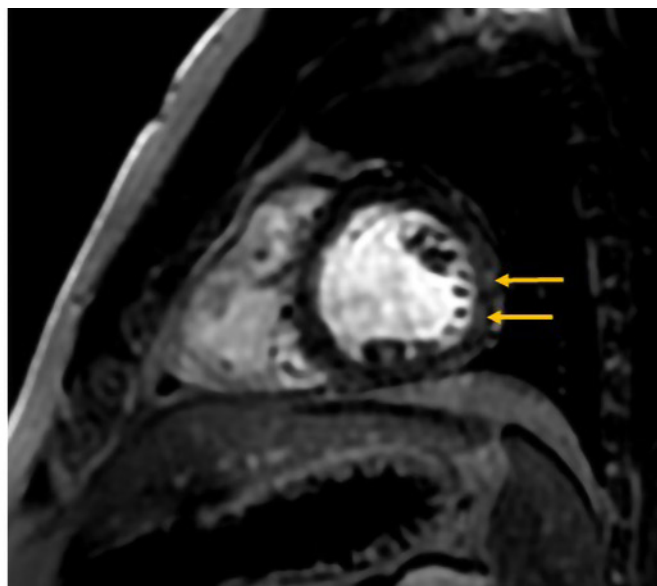
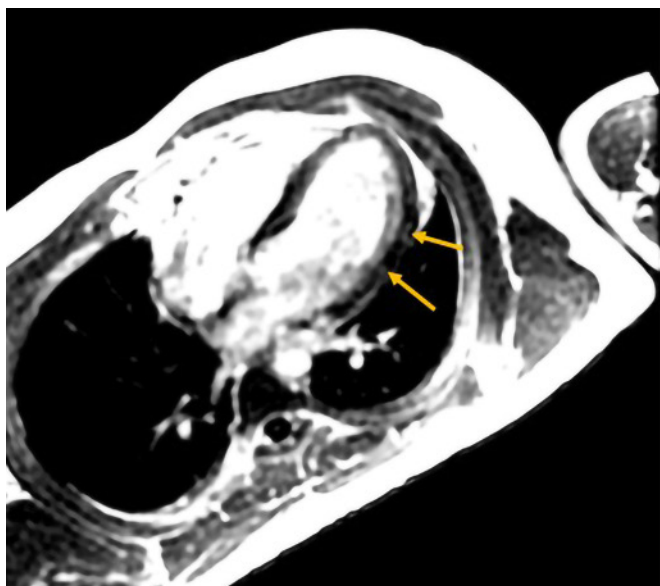
ACLA – antikardiolipínové protiľátky, Adr – adrenalin, AH – test celkovej aktivity komplementovej kaskády alternatívnou cestou, ach. rc. – acetylcholinové receptory, ALP – alkalická fosfatáza, ALT – alanínaminotransferáza, ANA – antinukleárne protiľátky, ANCA – protiľátky proti cytoplazme neutrofilov, aPTT – aktivovaný parciálny trombotoplastínový čas, AST – aspartátaminotransferáza, B-ly – B-lymfocyty, Dop – dopamin, fagocyt. – fagocytárna, FEU – jednotky fibrinogénového ekvivalentu, CH – test celkovej aktivity komplementovej kaskády klasickou cestou, CK – kreatínkináza, CRP – C-reaktívny proteín, GMT – gama-glutamyltransferáza, g. s. – glykoproteínový skrínig, HDL – lipoproteíny s vysokou hustotou, hs-TnT – vysokosenzitívny troponín T, Ig – imunoglobulín, IL-6 – interleukín 6, INR – medzinárodný normalizovaný pomer, Kr – kreatinín, kys. – kyselina, LDL – lipoproteíny s nízkou hustotou, Mnf – metanefrín, NK – prirodzené zabíjačské, Nmf – normetanefrín, Nor – noradrenalin, NTproBNP – N-terminálny fragment prohormónu nátriuretického peptidu typu B, pr. – pruhovaný, r. v. – respiračné vzplanutie, skr. – skrínig, TAG – triacylglyceroly, T-ly – T-lymfocyty

D a miernu hypercholesterolémiu pri opätovne iniciovanej liečbe prednizónom v dávke 2,5 mg (Tab. 2). Na elektrokardiograme (EKG) boli prítomné len nešpecifické zmeny repolarizácie. Echokardiograficky sme zistili dobrú systolickú funkciu nedilatovanej komory (bez viditeľných porúch kinetiky) a minimálne regurgitácie na mitrálnej, trikuspidálnej aj pulmonálnej chlopni. CT-pulmoangiografia bola negatívna a bolo vyslovené podozrenie na povakcinačnú myokarditídu. Upravili sme inhalačnú bronchodilatačnú liečbu a do perorálnej terapie bol pridaný

metoprolol (25 mg ráno a večer). S cieľom potlačenia možného zápalu a tlmenia hrudných bolestí užíval pacient ibuprofén (2 – 3x denne 400 mg), v prevencii ulkusovej choroby bol podávaný pantoprazol (20 mg). Z nutraceutík bol iniciovaný extrakt z borovice prímorskej (40 mg 2x denne) (Tab. 1).

Napriek liečbe stav progredoval s bolestivým vnímaním rýchlejšej tepovej frekvencie, častejšími ľavostrannými torakalgiami a intoleranciou minimálnej námahy (presynkopy, intenzívne potenie, intermitentne

Obr. 1. Oneskorená postkontrastná MDE (myocardial delayed enhancement) sekvencia v štvrtutinovej projekcii (vľavo) a v projekcii v krátkej osi (vpravo). Prítomné hyperintenzívne zmeny laterálnej steny – late gadolinium enhancement (šípky). Nemali korelát akútnych zmien – s primeranými hodnotami T1 a T2 máp (Klinika diagnostickej a intervenčnej rádiológie LF SZU a NÚSCH, a. s. – pracovisko magnetickej rezonancie; 30.09.2021)



pocit dyspnoe a cefalea). Analýzou kardiomarkerov, EKG, echokardiogramu či pľúcnych funkcií nebola zistená dynamika nálezov. Magnetická rezonancia (MR) srdca (realizovaná tri mesiace od začiatku ťažkostí) bola s nálezom naznačenej hypokinézy bočnej steny ľavej komory midventrikulárne s prítomným oneskoreným vysycovaním gadolína – LGE (mierne, škvrnité zmeny, do 50 % hrúbky steny, 8 mm), bez akútnych edematózných prejavov (Obr. 1). Nález na perikarde aj ejekčná frakcia oboch komôr boli v norme.

Ortostatickým testom sme zistili zmeny typické pre syndróm posturálnej ortostatickej tachykardie (POTS) – nárast srdcovej frekvencie do patologických hodnôt (69...128/min) po 2 minútach v stoji, bez poklesu tlaku krvi (125/87...132/84 mmHg) alebo saturácie kyslíka (95...97 %). Ergometria bola negatívna z hľadiska ischemických zmien v rámci dosiahnutej záťaže (65 % kalkulovanej maximálnej tepovej frekvencie). Bicyklovanie pacient toleroval podstatne lepšie ako ortostatický test. Pôvodne zvažovanú CT-koronarografiu sme po uvedených zisteniach a aj vzhľadom na rezervovaný postoj pacienta nere realizovali. Ambulantné 24-hodinové meranie tlaku krvi bolo bez nálezu artériovej hypertenzie. Naopak, holterovským monitorovaním EKG sme zistili sklon k vyššej pokojovej srdcovej frekvencii (priemer cca 80/min), neprítomnosť jej poklesu v nočných hodinách a frekventnú symptomatológiu pri nevyznamnej záťaži (Obr. 2). Dysrytmie neboli prítomné. K metoprololu sme pridali ivabradín (2,5 mg 2x denne) a vilanterol bol nahradený za tiotropium bromid. Pre predpokladaný vplyv imunitných patomechanizmov sme dočasne zvýšili dávku prednizónu (na 10 mg), do liečby sme pridali kyselinu acetylsalicylovú (30 mg), kvercetín (500 mg 2x denne) a fosfatidylcholín (350 mg 2x denne). V manažmente POTS mal pacient odporučený vyšší príjem tekutín a soli, spolu s nosením kompresívnych pančúch. Torakalgie a cefalea boli podstatne miernejšie po zmene ibuprofenu za meloxicam (15 mg) na základe odporúčania neurológa. Imunoalergológ odporučil užívanie bilastínu (10 mg), laboratórne výsledky nesvedčili jednoznačne pre prítomnosť autoimunity

Obr. 2. Polymorfne ťažkosti pacienta počas 24-hodinového monitoringu EKG (Oddelenie funkčnej diagnostiky, UN - Nemocnica svätého Michala, a. s.; 29.9.2021)

VARIACIÁNY 25mg 1-0-
PREDNIZÓN 10mg 1-0-
RELVAR 1-0-0
BILGIN 400mg 1-0-1
NOLPAXA 20-0-20

DENNÍK PACIENTA

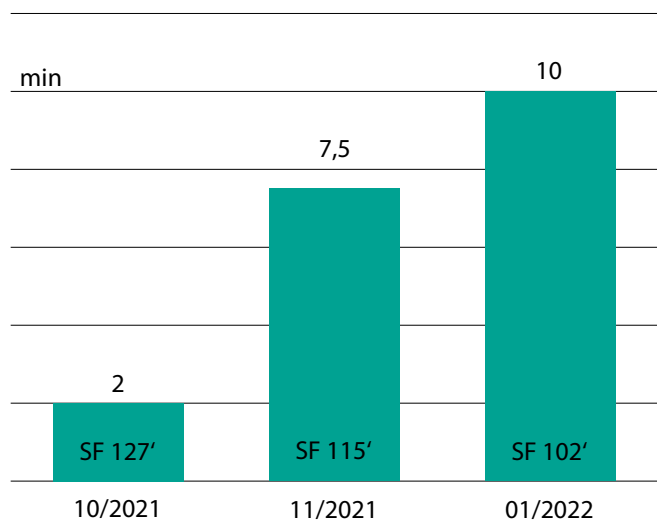
Rodné číslo: _____
Meno: _____ Priezvisko: _____
Lekár: MUDr. Varga _____ Dátum: 29.9.2021

Čas	Činnosť (čo ste robili)	Príznaky (čo pocítujete)
.....09:25.....h..... 9:20 - 9:40	Naloženie prístroja	sedieť, chvilu niekoľko
10:10 - 10:30	chôdka, stabilizácia malom rýchlym cesta po schodoch a naspäť	pocit na odstupku čierne pred očami slabý studený pot mierne kľuč guzda
7:30 7:20 7:4:30	OBED predĺženie o 10 min pobeda rúčky, umýtie hrušky	slabé poty, občas dýchavosť, chvilu bolesť hlavy
15:30 - 15:50 16:53 hod.	HRA S DIEŤATOM Vyhodenie smetú	občas pod brúchu dýchavosť
17:55 18:50 20:00	na prechádzku predĺženie o 10 min spasmy hra	slabé poty, dýchavosť prítomnosť, občas, slaba dýchavosť, chvilu

prítomnosť - sil' divane EKG kľuč neprítomnosť
ofarbované príčepovacie! kľuč
občas 2.02: neprítomnosť, chvilu

či imunodeficitu. V diferenciálnej diagnostike sme vylúčili patológiu v dutine brušnej (sonograficky), neurogennú etiológiu (MR mozgu s angiografiou) a endokrinopatiu (vrátane feochromocytómu) (Tab. 1 a 2).

Obr. 3. Ortostatický test – zmeny v sledovanom období SF - srdcová frekvencia/min; min - čas v stojí v minútach (Oddelenie funkčnej diagnostiky, UN - Nemocnica svätého Michala, a. s.)



Liečba viedla k stabilizácii ochorenia a postupnému zlepšovaniu stavu (v novembri bol pacient schopný urobiť 5 drepov alebo bicyklovať sa na stacionárnom bicykli pár minút bez rozvoja významnejších symptómov). V ortostatickom teste bolo dokumentované predĺženie intervalu tolerancie vzpriamenej polohy (z 2 na 7,5 minúty) (Obr. 3). 24-hodinovým monitorovaním EKG sme potvrdili zníženie priemernej srdcovej frekvencie spolu s obnovením fyziologického nočného poklesu (pacient si neskôr vysadil večernú dávku ivabradínu). V terapii sme pantoprazol nahradili famotidínom (20 mg), z nutraceutík sme pridali do užívania koenzým Q10 (100 mg) a magnézium s vitamínom B6 (MgB6; dávka 470/5 mg). Pre hypovitaminózu D sme indikovali suplementáciu kombinovaným preparátom K2/D3 (100/50 µg, t. j. 2 000 IU vitamínu D) (Tab. 2). Dávku prednizónu sme znížili na 2,5 mg denne.

Pri kontrole koncom januára 2022 (pol roka od začiatku ťažkostí) hlásil pacient zlepšenie stavu asi o 70 %. Vládal prejsť pokojnou chôdzou 1,5 km, na stacionárnom bicykli dokázal trénovať pri nižšej intenzite asi 20 minút denne. Závraty mal len pri dlhšom státi, v ortostatickom teste vydržal stáť 10 minút bez ťažkostí až na mierne potenie (srdcová frekvencia na konci testu bola 102/min; Obr. 3). Laboratórne sme potvrdili úpravu hladiny vitamínu D (35,4 ng/ml). Okrem inhalačnej a bradykardizujúcej terapie užíval meloxicam, bialistín a vitamíny (K2/D3; MgB6), ostatnú liečbu (vrátane prednizónu) bolo možné ukončiť.

Začiatkom februára 2022 pacient nastúpil opäť do práce, v kolektíve sa však infikoval SARS-CoV-2. Ochorenie COVID-19 prekonal bez ťažkostí, o dva týždne ale prišlo k recidíve symptómov ako po druhej dávke mRNA vakcíny. Kardiologické vyšetrenie bolo bez dynamiky nálezov, pri spirometrickom vyšetrení sa zistila periférna obštrukcia ťažkého stupňa. Na CT pľúc s vysokým rozlíšením boli prítomné mierne zmeny typické pre postihnutie pľúcneho parenchýmu pri infekcii COVID-19 – jemné okrsky mliečneho skla v subpleurálnych zónach oboch dolných lalokov. Klinický stav sa prechodne zlepšil po reiniciácii prednizónu (denne až 50 mg), do terapie bol znovu zaradený extrakt z borovice prímorskej a kvercetín (Tab. 1).

V ďalšom období bol stav komplikovaný exacerbáciami intenzívnych ťažkostí, ktoré vznikli pri detrakcii kortikoidov pravdepodobne vplyvom imunitnej dysregulácie po COVID-19. Intravenózna pulzná kortikoterapia (125 mg, neskôr 250 mg metylprednizolónu každé 3 týždne) nemala dostatočný efekt, následné podanie ľudských imunoglobulínov (50 mg) viedlo k významnému, avšak nie úplnému zlepšeniu zdravotného stavu. Pri kontrolnej MR srdca (máj 2022) pretrvávali oneskorené postkontrastné zmeny (late gadolinium enhancement; LGE) v oblasti laterálnej steny ľavej komory, s miernou regresiou ich rozsahu (25 – 50 % hrúbky steny). Stav pacienta vyžaduje pneumologickú a kardiologickú dispenzarizáciu (aktuálne už na inom pracovisku), nevyhnutná je dlhodobá kortikoterapia (prednizón 2,5 mg denne spolu s pulzným podávaním 125 mg metylprednizolónu každé 4 týždne).

Diskusia

Očkovacie látky na báze mRNA technológie sú použité po prvý raz v ľudskej histórii z dôvodu pandemickej situácie a vzhľadom na pozitívne výsledky klinických štúdií (12, 13). Neukončené klinické skúšania, dobrovoľné hlásenia nežiaducich reakcií a subklinický priebeh poškodení na druhej strane podhodnocujú skutočný počet povakcinačných komplikácií (14, 15). Po troch mesiacoch od začiatku celosvetovej distribúcie vakcíny BNT162b2 bolo v pasívnych systémoch hlásenia zaznamenaných viac ako 1 200 podozrení na úmrtia po jej podaní. Spomedzi viac ako 42 000 nežiaducich účinkov tvorili kardiálne, tromboembolické a vaskulárne príhody spolu takmer 4,5 %, hlásené boli prípady myokarditídy (25x) aj POTS (7x) (15). V klinickej praxi sa ako najrizikovejšia javí populácia ľudí do 40 rokov (16).

Patofyziológia poškodenia po očkovaní mRNA vakcínami stále nie je úplne objasnená (17, 18). Hrotový proteín má nielen silné prozápalové a protrombogénne vlastnosti, ale aj potenciál navodiť alebo reaktivovať autoimunitné ochorenia. Dochádza k poruche vrodenej aj získanej imunity, napr. k skříženej reakcii vakcínou indukovaných protilátok s rôznymi peptidmi (neurofilamentový proteín, tyreoperoxidáza, alfa-myozín, inzulín, pečeneňový mikrozóm, pľúcny surfaktant a jemu príbuzné proteíny, atď.) (19). Exacerbácia autoimunitných ochorení je častejšia po druhej dávke očkovania (20). Dokumentovaný je prípad mladej pacientky, u ktorej došlo po podaní BNT162b2 k ťažkým astmatickým atakom napriek eskalácii bronchodilatancií, antihistaminíkov, užívaniu antagonistu leukotriénov a orálnej liečbe prednizónom vo vyšších dávkach (50 mg/deň). Stav si vyžiadal intravenóznou kortikoterapiu spolu s podaním biologickej liečby (mepolizumab) (21). U nášho pacienta sa podarilo exacerbáciu astmy zvládnuť intenzifikovanou bronchodilatačnou liečbou a užívaním orálneho prednizónu v nižšej dávke. Je možné, že pravidelná kontrolná terapia (napr. inhalačným kortikoidom) v období pred očkovaním by znížila intenzitu povakcinačného respiračného poškodenia, destabilizácii astmy by však pravdepodobne nezabránila. Po prekonaní COVID-19 bolo nevyhnutné imunitnú reakciu tlmieť parenterálnou kortikoterapiou, neskôr až podaním ľudského imunoglobulínu. Anamnéza bronchiálnej astmy alebo iných komorbidít môže predstavovať rizikový faktor pre vznik myokarditídy po očkovaní, priama súvislosť však nie je potvrdená (22). Polyvalentná alergia a nežiaduce reakcie na niektoré lieky by mohli byť

v našom prípade považované za rizikový faktor, napriek tomu pacient absolvoval prvú dávku očkovania prakticky bez ťažkostí.

Myokarditída (s alebo bez perikarditídy) je obávanou nežiaducou reakciou po podaní mRNA vakcín (inými sú infarkt myokardu, Takotsubo kardiomyopatia, dysrytmie ap.) (23, 24). Riziko myokarditídy v celej populácii je vyššie po infekcii SARS-CoV-2 ako po očkovaní proti COVID-19 a zostáva mierne aj po podaní tzv. posilňujúcich dávok. V mužskej populácii do 40 rokov je však diagnostikovaná častejšie a po dvoch dávkach Comirnaty® je jej výskyt porovnateľný s frekvenciou po prekonaní COVID-19 (spolu 15 prípadov na milión obyvateľov po očkovaní v porovnaní so 16 myokarditídami po vírusovej infekcii). Po vakcíne Spikevax® od spoločnosti Moderna bol však rozdiel výraznejší – asi 7-násobne viac prípadov po očkovaní, u žien bol v tejto vekovej kategórii po druhej dávke výskyt povakcinačnej a povírusovej myokarditídy prakticky rovnaký (7, respektíve 8 prípadov na milión obyvateľov) (25). V klinickom obraze ochorenia dominujú torakalgie, dyspnoe, slabosť, palpácie a subfebrility až febrility. Diagnostika sa opiera najmä o laboratórny nález (zvýšená hladina troponínu a C-reaktívneho proteínu) a zmeny pri magnetickej rezonancii (prítomný LGE a edém myokardu). Povakcinačná myokarditída má väčšinou mierny priebeh, v prípade závažných porúch rytmu alebo rozvoja srdcového zlyhávania sa liečba riadi príslušnými odporúčaniami. S cieľom potlačiť zápal sú podávané nesteroidné antiflogistiká alebo kortikoidy, spolu s ďalšou podpornou terapiou (26). Uvedené charakteristiky neplatia absolútne, potvrdené sú desiatky úmrtí na povakcinačnú myokarditídu u ľudí s priemerným vekom nad 60 rokov (25).

Klinické charakteristiky nášho pacienta korelujú so všeobecne udávanými údajmi (26-ročný, na nič pravidelne neliečený muž, s rozvojom ťažkostí po druhej dávke očkovania a s miernym priebehom z hľadiska hemodynamickej stability). Do úvahy však treba vziať včasné podávanie prednizónu, ktoré okrem priaznivého vplyvu na prejavy bronchiálnej astmy pravdepodobne viedlo aj k eliminácii zápalu v myokarde. Nález v MR obraze sme aj vzhľadom na normálne výsledky ostatných vyšetrení zhodnotili ako fibrotické zmeny po prekonanej myokarditíde (27). Pre negatívnu anamnézu torakalií ako aj intenzívne rekreačné športovanie do obdobia očkovania sa domnievame, že zmeny sú dôsledkom povakcinačného poškodenia. Pri kontrolnej MR (takmer 11 mesiacov od vzniku prvých ťažkostí) sme potvrdili pretrvávanie postkontrastných zmien (fibrózy) v oblasti bočnej steny ľavej komory, ich regresia bola len mierna. Prítomnosť LGE po prekonaní myokarditídy sa tradične spája s nepriaznivou dlhodobou prognózou. V prípade zmien po podaní mRNA vakcín údaje zatiaľ k dispozícii nie sú. Pretrvávanie LGE po 3 – 8 mesiacoch bolo potvrdené u asi 70 % vyšetrovaných adolescentov, hodnoty pri kontrole boli však takmer o polovicu nižšie. Na druhej strane ostali prakticky bez zmeny patologické hodnoty globálneho longitudinálneho strainu, ktorý sa spája s vyšším rizikom závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod (28). Deformačná analýza pri MR ani echokardiografickom vyšetrení u nášho pacienta nebola realizovaná. V sledovanom intervale sme nezaznamenali pokles funkcie ľavej komory alebo významné poruchy rytmu, k čomu mohlo prispieť užívanie metoprololu.

Cirkulačné ťažkosti v nami prezentovanom prípade súviseli s rozvinutým POTS, v patogenéze ktorého sa okrem autonómnej dysfunkcie uplatňuje aj poškodenie ciev, myokardu a chronický zápal (29). Symptómy ochorenia zahŕňajú kardiálne prejavy (intolerancia horizontálnej polohy so sprievodnou tachykardiou, závraty, dyspnoe a neanginózne torakalgie) aj príznaky poškodenia autonómnej regulácie iných orgánov (celková slabosť, cefalea, myalgie, zvýšené potenie, ťažkosti s trávením, dýchaním alebo močením a iné). Diagnostickým kritériom je vzostup tepovej frekvencie o 30 pulzov za minútu počas 10 minútového státia (alebo v teste na naklonenej rovine), bez sprievodného poklesu tlaku krvi a vylúčení iných príčin (30). Autonómna dysfunkcia je najpravdepodobnejšie dôsledkom poškodenia nervovej sústavy vplyvom imunitnej reakcie navodenej protilátkami alebo cirkulujúcimi exozómami (membránovými vezikulami) (31). Autoprotilátky sú namierené proti adrenergickým a muskarínovým acetylcholínovým receptorom, ako aj proti mnohým kardiálnym proteínom (29, 32). Mikrovaskulárna dysfunkcia zahŕňa poškodenie endotelu s adhúziou až agregáciou trombocytov, ktoré okrem ischemie indukujú aj aktiváciu mastocytov. V závislosti od lokalizácie vedie degranulácia mastocytov buď k zhoršeniu bronchiálnej astmy (bronchokonstrikcia, hlienotvorba) alebo napr. k aktivácii mikroglií a neuroinflamácii (33, 34). Protilátky proti adrenergickým receptorom uľahčujú vyzrievanie a degranuláciu mastocytov v myokardiálnom tkanive in vitro, čo by mohlo vysvetľovať multiorgánové postvakcinačné poškodenie aj v našom prípade (35). V laboratórnej analýze boli však hodnoty až na miernu eleváciu CD3+ T-lymfocytov v norme alebo na hranici referenčného intervalu. Odbery krvi boli ale realizované „pod clonou“ kortikoidov (prednizón 10 mg), čo mohlo ovplyvniť zistený výsledok. Infiltrácia CD3+ T-lymfocytmi je dokumentovaná v biopsických vzorkách u niektorých pacientov s povakcinačnou myokarditídou, elevácia v plazme doteraz nebola opísaná (23). Vo vzťahu k POTS nie je známa špecifická korelácia, no autoimunitnú patogenézu ťažkostí u pacienta považujeme za pomerne jednoznačnú, čo opakovane potvrdilo zlepšenie klinického stavu vplyvom imunosupresívnej a imunomodulačnej liečby.

Liečba POTS zahŕňa nefarmakologické opatrenia (dostatočný príjem tekutín a soli, nosenie kompresívnych pančúch a aeróbne cvičenia), z farmák sú odporúčané betablokátory a ivabradín, možné je podávanie midodrínu alebo pyridostigminu (36). V prípade prejavov aktivácie mastocytov je vhodná terapia s cieľom jej potlačenia (29, 34, 37). Pri podávaní metoprololu s ivabradínom, bronchodilatanciami bez tachykardizujúceho účinku, antihistaminík spolu s nízkou dávkou kyseliny acetylsalicylovej (supresia aktivity mastocytov), meloxicamu, nutraceutík a režimovými opatreniami sme po pol roku dosiahli významné zlepšenie stavu s možnosťou zníženia dávok a vysadenia viacerých liekov (vrátane prednizónu).

Nedávno publikovaná observačná štúdia zistila v kohorte takmer 300 000 pacientov významne častejší výskyt POTS po očkovaní mRNA vakcínami (OR 1,33), hoci riziko je 5x nižšie než po prekonaní COVID-19 (OR 5,35) (38). V literatúre je opísaných päť kazuistík vzniku POTS u dospelých po očkovaní mRNA aj vektorovými vakcínami proti COVID-19. V prípade Comirnaty® ide o 42-ročnú pacientku so vznikom ťažkostí v priebehu 24 hodín po očkovaní. Symptómy sú dlhodobé,

potrebné sú režimové opatrenia (zvýšený príjem soli, nosenie kompresívnych pančúch) (6). V inej práci je udávaný vznik ťažkostí 1,5 hodiny od očkovania s plným rozvinutím klinického obrazu o 7 dní. Išlo o 46-ročnú pacientku, liečenú na pracovisku, kde sú využívané postupy integratívnej kardiológie. Cirkulačné ťažkosti sa upravili pri liečbe ivabradínom (2x denne 5 mg) spolu s kombináciou vyšších dávok nutraceutík (2 000 mg kurkumy, 200 mg vitamínu C, 2000 IU vitamínu D3, 400 mg vitamínu B2, 4 800 mg cesnakového extraktu, 1 200 mg kadidlovníka, 800 mg resveratrolu spolu s kvercetínom, 1 200 mg extraktu z borovice prímorskej) (39). V prípade vakcíny Spikevax® ide o 40-ročného muža s ťažkosťami po týždni od prvej dávky. Stav sa podarilo zvládnuť užívaním propranololu (20 mg 3x denne) asi po 2 mesiacoch (40). Dve kazuistiky po očkovaní vektorovou vakcínou ChAdOx1nCoV-19 od spoločnosti AstraZeneca udávajú rozvoj POTS u 29-ročného muža (na 4. deň po očkovaní) a 30-ročnej ženy (nástup ťažkostí už po 6 hodinách). Spoločným laboratórnym nálezom bola hypovitaminóza B12, ktorá bola riešená parenterálnou substitúciou, u ženy bol navyše podávaný pre nízku hladinu aj vitamín D (41, 42). Napriek liečbe a zlepšeniu hemodynamických prejavov u väčšiny pacientov polymorfné ťažkosti (únava, Raynaudov fenomén...) pretrvávajú. Dokumentovaný je tiež prípad pediatrického pacienta s kombinovaným poškodením (POTS a myokarditída), ktoré vzniklo na 2. deň po podaní druhej dávky Comirnaty®. Pre myokarditídu bolo potrebné podať intravenózne imunoglobulíny v dávke 2 g/kg hmotnosti. Symptómy POTS ustúpili až po takmer 8 mesiacoch liečby pri kombinácii propranololu (10 mg 2x denne) a prekursora noradrenalínu – droxidopa (200 mg 2x denne) spolu s režimovými opatreniami (43).

S cieľom potlačiť patomechanizmy ochorenia sme odporučili u nášho pacienta užívanie kvercetínu (supresia zápalu a aktivity

mastocytov), fosfatidylcholínu (ovplyvnenie neuropatie), koenzýmu Q10 (podpora tvorby energie v tkanivách) a extraktu z borovice prímorskej (supresia zápalu a zlepšenie mikrocirkulácie) (44-47). Tieto opatrenia sa ukázali ako efektívne, avšak prekonanie COVID-19 viedlo k recidíve ťažkostí, pravdepodobne opäť v dôsledku intenzívnej autoimunitnej reakcie. Adekvátne suplementácia nutraceutikami (napr. vitamín D, B12, selén a zinok) pred očkovaním proti COVID-19 je potenciálnou prevenciou komplikácií po očkovaní aspoň u časti pacientov (48). Nutraceutiká a funkčné potraviny (čierny sezam, probiotiká) sú tiež súčasťou komplexného protokolu, ktorý je určený na liečbu povakcinačného syndrómu (I-RECOVER) (8). U chorých s perzistujúcim autoimunitným zápalom sa ako účinné ukazuje podávanie imunomodulačnej liečby (kortikosteroidy, imunoglobulíny) (43, 49, 50).

Záver

mRNA vakcíny proti COVID-19 sú všeobecne považované za bezpečné a efektívne v prevencii symptomatickej infekcie SARS-CoV-2 a ťažkého priebehu ochorenia. Údaje o ich nežiaducich účinkoch sú však neustále upresňované, pričom priebeh poškodení nemusí byť vždy priaznivý a dlhodobé následky nie sú zatiaľ známe. Včasná diagnostika a správna liečba vzniknutých komplikácií (myokarditída, POTS, bronchiálnej astmy a iných) sú rozhodujúce pre zníženie morbidita a mortality povakcinačného syndrómu. S cieľom minimalizovať poškodenie zdravia pacientov je možné využiť preventívny a terapeutický potenciál nutraceutík, vzhľadom na ich priaznivé účinky a vyhovujúci bezpečnostný profil. Pri trvaní ťažkostí sú pre chorých potenciálnou liečbou kortikosteroidy alebo podanie imunoglobulínov.

LITERATÚRA

- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J Infect, DiS.* 2022;226(9):1593-1607.
- Fiolet T, Kherabi Y, MacDonald CJ, et al. Comparing COVID-19 vaccines for their characteristics, efficacy and effectiveness against SARS-CoV-2 and variants of concern: a narrative review. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(2):202-221.
- Shiravi AA, Ardekani A, Sheikhabaei E, et al. Cardiovascular complications of SARS-CoV-2 vaccines: an overview. *Cardiol Ther.* 2022;11(1):13-21.
- Alhumaid S, Al Mutair A, Al Alawi Z, et al. Anaphylactic and nonanaphylactic reactions to SARS-CoV-2 vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2021;17(1):109.
- Choi S, Lee S, Seo JW, et al. Myocarditis-induced sudden death after BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccination in Korea: case report focusing on histopathological findings. *J Korean Med Sci* 2021;36(40):e286.
- Reddy S, Reddy S, Aror, M.A. case of postural orthostatic tachycardia syndrome secondary to the messenger RNA COVID-19 vaccine. *Cureus* 2021;13(5):e14837.
- Said KB, Al-Otaibi A, Aljaloud L on behalf of the Ha'il Com Research Unit Group. The frequency and patterns of post-COVID-19 vaccination syndrome reveal initially mild and potentially immunocytopenic signs in primarily young Saudi women. *Vaccines (Basel).* 2022;10(7):1015.
- Marik PE, Kory P on behalf of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance (FLCCC). Prevention & Treatment protocols for COVID-19. I-RECOVER: Post-Vaccine Treatment. Available from: <https://covid19criticalcare.com/covid-19-protocols/i-recover-post-vaccine-treatment/> Cited 30. 11. 2022
- Sovová E, Genzor S, Sová M, et al. Covid-19 a postcovid – Jekyll a Hyde moderní medicíny. *Vnitř Lék* 2022;68(4):208-211.
- Pesce M, Agostoni P, Bøtker HE, et al. COVID-19-related cardiac complications from clinical evidences to basic mechanisms: opinion paper of the ESC Working group on cellular biology of the heart. *Cardiovasc Res.* 2021;117(10):2148-2160.
- Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 protein in CD16+ monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 months post-infection. *Front Immunol.* 2022;12:746021.
- Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. C4591001 Clinical Trial Group. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2603-2615.
- Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. COVE Study Group. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med.* 2021;384(5):403-416.
- Mansangan S, Charunwatthana P, Piyaphanee W, et al. Cardiovascular manifestation of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine in adolescents. *Trop Med Infect, DiS.* 2022 Aug 19;7(8):196.
- Pfizer. 5.3.6 Cumulative analysis of post-authorization adverse event reports of PF-07302048 (BNT162b2) received through 28-Feb-2021. Approved on 30-Apr-2021. https://phmppt.org/wp-content/uploads/2022/04/reissue_5.3.6-postmarketing-experience.pdf#page=30
- Sun CLF, Jaffe E, Levi R. Increased emergency cardiovascular events among under-40 population in Israel during vaccine rollout and third COVID-19 wave. *Sci Rep.* 2022;12(1):6978.
- Pillay J, Gaudet L, Wingert A, et al. Incidence, risk factors, natural history, and hypothesized mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ* 2022;378:e069445.
- Cadegiani FA. Catecholamines are the key trigger of COVID-19 mRNA vaccine-induced myocarditis: a compelling hypothesis supported by epidemiological, anatomopathological, molecular, and physiological findings. *Cureus.* 2022;14(8):e27883.
- Vojdani A, Vojdani E, Kharrazian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2021;11:617089.
- Rodríguez Y, Rojas M, Beltrán S, et al. Autoimmune and autoinflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *J Autoimmun.* 2022;132:102898.
- Colaneri M, De Filippo M, Licari A, et al. COVID vaccination and asthma exacerbation: might there be a link? *Int J Infect, DiS.* 2021;112:243-246.

22. Cushion S, Arboleda V, Hasanain Y, et al. Comorbidities and symptomatology of SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2)-related myocarditis and SARS-CoV-2 vaccine-related myocarditis: A review. *Cureus*. 2022;14(4):e24084.
23. Fazlollahi A, Zahmatyar M, Noori M, et al. Cardiac complications following mRNA COVID-19 vaccines: A systematic review of case reports and case series. *Rev Med Virol*. 2022 Jul;32(4):e2318.
24. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, et al. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. *Nat Med*. 2022;28(2):410-422.
25. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, et al. Risk of myocarditis after sequential doses of COVID-19 vaccine and SARS-CoV-2 infection by age and sex. *Circulation*. 2022;146(10):743-754.
26. Heidecker B, Dagan N, Balicer R, et al. Myocarditis following COVID-19 vaccine: incidence, presentation, diagnosis, pathophysiology, therapy, and outcomes put into perspective. *Eur J Heart Fail* 2022; 24(11): 2000-2018.
27. Sanchez Tijmes F, Thavendiranathan P. Cardiac MRI assessment of nonischemic myocardial inflammation: state of the art review and update on myocarditis associated with COVID-19 vaccination. *Radiol Cardiothorac Imaging*. 2021;3(6):e210252.
28. Schauer J, Buddhé S, Gulhane A, et al. Persistent cardiac magnetic resonance imaging findings in a cohort of adolescents with post-coronavirus disease 2019 mRNA vaccine myopericarditis. *J Pediatr*. 2022;245:233-237.
29. Ståhlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med*. 2021;134(12):1451-1456.
30. Becker RC. Autonomic dysfunction in SARS-COV-2 infection acute and long-term implications. COVID-19 editor's page series. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;52(3):692-707.
31. Mishra R, Banerjee AC. SARS-CoV-2 spike targets USP33-IRF9 axis via exosomal miR-148a to activate human microglia. *Front Immunol*. 2021;12:656700.
32. Shoenfeld Y, Ryabkova VA, Scheibenbogen C, et al. Complex syndromes of chronic pain, fatigue and cognitive impairment linked to autoimmune dysautonomia and small fiber neuropathy. *Clin Immunol*. 2020;214:108384.
33. Takeda T, Morita H, Saito H, et al. Recent advances in understanding the roles of blood platelets in the pathogenesis of allergic inflammation and bronchial asthma. *Allergol Int*. 2018;67(3):326-333.
34. Theoharides TC, Cholevas C, Polyzoidis K, et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021;47(2):232-241.
35. Larsen NW, Stiles LE, Miglis MG. Preparing for the long-haul: autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci*. 2021;235:102841.
36. Brugada J, Katritsis DG, Arbelo E on behalf of the Task force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC). 2019 ESC guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2020;41(5):655-720.
37. Giannetti A, Filice E, Caffarelli C, et al. Mast Cell Activation Disorders. *Medicina*. 2021;57(2):124.
38. Kwan AC, Ebinger JE, Wei J, et al. Apparent risks of postural orthostatic tachycardia syndrome diagnoses after COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 infection. *Nat Cardiovasc Res*. 2022;1:1187-1194.
39. Hermel M, Sweeney M, Abud E, et al. COVID-19 vaccination might induce postural orthostatic tachycardia syndrome: a case report. *Vaccines (Basel)*. 2022;10(7):991.
40. Park J, Kim S, Lee J, An JY. A case of transient POTS following COVID-19 vaccine. *Acta Neurol Belg*. 2022;122(4):1081-1083.
41. Karimi Galougahi K. Autonomic dysfunction post-inoculation with ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. *Eur Heart J Case Rep*. 2021;5(12):ytab472.
42. Carroll HA, Millar E, Deans KA. Vitamin B12 and D deficiency as cofactors of COVID-19 vaccine-induced chronic neurological adverse reactions: Two cases and a hypothesis. 8. 3. 2022, preprint (version1) available at Research Square: Available from: <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1425014/v1>
43. Sanada Y, Azuma J, Hirano Y, et al. Overlapping myocarditis and postural orthostatic tachycardia syndrome after COVID-19 messenger RNA vaccination: a case report. *Cureus*. 2022;14(11):e31006.
44. Demopoulos C, Antonopoulou S, Theoharides TC. COVID-19, microthromboses, inflammation, and platelet activating factor. *Biofactors*. 2020 Nov;46(6):927-933.
45. Schenkel LC, Singh RK, Michel V, et al. Mechanism of choline deficiency and membrane alteration in postural orthostatic tachycardia syndrome primary skin fibroblasts. *FASEB J*. 2015;29(5):1663-1675.
46. Belcaro G, Cornelli U, Cesarone MR, et al. Preventive effects of Pycnogenol® on cardiovascular risk factors (including endothelial function) and microcirculation in subjects recovering from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Minerva Med*. 2022;113(2):300-308.
47. Hansen KS, Mogensen TH, Agergaard J, et al. High-dose coenzyme Q10 therapy versus placebo in patients with post COVID-19 condition: A randomized, phase 2, crossover trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2022 Nov 2:100539.
48. Dalan R, Boehm BO. Micronutrient supplementation before COVID-19 vaccination can protect against adverse effects. *Clin Nutr ESPEN*. 2022;47:433-434.
49. Safavi F, Gustafson L, Walitt B, et al. Neuropathic symptoms with SARS-CoV-2 vaccination. *medRxiv [Preprint]* 2022 May 17:2022. 05. 16.22274439.
50. Finsterer J. Small fiber neuropathy as a complication of SARS-CoV2 vaccinations. *J Family Med Prim Care*. 2022;11:4071-4073.

Vnitřní lékařství

www.casopisvitrnilekarstvi.cz